

Acta Medica Okayama

Volume 4, Issue 2

1934

Article 11

SEPTEMBER 1934

Über die Beziehung zwischen Prazipitinreaktion und aktiver Anaphylaxie. I. Mitteilung. Aktive Anaphylaxie bei wiederholter Sensibilisierung mit minimaler Antigendosis.

Mitsugi Kuramoto*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über die Beziehung zwischen Prazipitinreaktion und aktiver Anaphylaxie. I. Mitteilung. Aktive Anaphylaxie bei wiederholter Sensibilisierung mit minimaler Antigendosis.*

Mitsugi Kuramoto

Abstract

1. Um ein Prazipitin, das eine hohe Bindungszone zeigt, zu bekommen, ist es nötig, das Tier mit einer kleinen Menge Antigen zu sensibilisieren; bei einmaliger Sensibilisierung von Meerschweinchen beträgt diese 0.01 - 0.001 cc Pferdeserum. 2. Der Prazipitinverlauf beim Meerschweinchen wird durch die Sensibilisierungsmenge des Antigens beeinflusst; mit einer großen Menge Antigen wird ein langdauerndes, mit einer kleinen Menge dagegen ein kurzdauerndes Prazipitin erzielt. In meinem Versuch erhält es sich 20 -30 -67 Wochen in dem ersten Falle (0.5 -2.0 cc), und 4 -10 Wochen im letzten Falle (0.01 - 0.001 cc). 3. Wenn man ein Meerschweinchen mit einer großen Menge Antigen sensibilisiert, so entsteht ein Prazipitin, das einen starken Verdünnungstitert und eine niedrige Bindungszone zeigt; beim Prazipitin, das durch Immunisierung mit einer kleinen Antigenmenge gebildet wird, ist dieses Verhältnis umgekehrt. 4. Durch wiederholte Immunisierung mit einer äußerst kleinen Menge von Antigen kann man bei Meerschweinchen ein Prazipitin bekommen, das eine ungewöhnlich hohe Bindungszone und einen schwachen Verdünnungstitert zeigt, wobei das Tier auch in hochgradig anaphylaktischem Zustand steht. 5. Bei Meerschweinchen kann man durch wiederholte Sensibilisierung mit einer winzigen Menge von Antigen einen hochgradig anaphylaktischen Zustand erzielen; dabei sinkt die minimale todliche Reinjektionsantigenmenge zum niedrigsten Grade herab. 6. Dieser hochgradig anaphylaktische Zustand dauert nicht lange an. 7. Auf Grund der Prazipitinreaktion beträgt die Inkubationsdauer für typischen anaphylaktischen Schock bei Meerschweinchen in meinem Versuche 7 (im minimum) bis 469 (im maximum) Tage. 8. Bei der obenerwähnten Anaphylaxie findet man auch die Gruppenreaktion. 9. Aus der obigen Tatsache kann man auf eine gewisse Beziehung zwischen der aktiven Anaphylaxie und dem freien Prazipitin des zirkulierenden Blutes schließen; doch scheint diese Beziehung ihren Einfluß auf die Anaphylaxie nicht so weit auszuüben, wenn man die Zellularthorie der Anaphylaxie anerkennt. Am Schluß dieser Abhandlung gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr. M. Ogata für mich seine freundliche und wohlwollende Anleitung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Aus dem Hygienischen Institut der Med. Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. M. Ogata).

Über die Beziehung zwischen Präzipitinreaktion und aktiver Anaphylaxie.

I. Mitteilung.

Aktive Anaphylaxie bei wiederholter Sensibilisierung mit minimaler Antigendosis.

Von

Mitsugi Kuramoto.

Eingegangen am 12. Februar 1934.

Ein gespannt anaphylaktischer Zustand, bei dem man durch die Reinjektion einer äußerst kleinen Antigendosis sofort den anaphylaktischen Schocktod hervorrufen kann, ist sowohl für die experimentelle Medizin als auch für die klinische Seite von großer Bedeutung. Neuerdings wurde von *Dörr & Seidenberg*¹⁾ berichtet, daß bei hereditärer Anaphylaxie die Meerschweinchenjungen einen ungewöhnlich hohen Grad des anaphylaktischen Zustandes zeigten und selbst bei subkutaner Reinjektion einer relativ kleinen Antigenmenge durch akuten Schock sofort zugrunde gingen.

Bevor ich die Frage behandle, wie man einen so starken anaphylaktischen Zustand entstehen lassen kann, will ich die Beziehung zwischen Präzipitin und anaphylaktischem Antikörper klären. Es wurde schon von *Friedberger*²⁾ im Jahre 1909 behauptet, daß der anaphylaktische Antikörper dem Präzipitin analog sei. In demselben Jahre berichtete auch *Friedemann*³⁾, daß die Stärke der Anaphylaxiesymptome mit der Präzipitinbildung im Blute parallel verlaufe. Seitdem bestätigten viele Forscher wie *Scott*⁴⁾, *Dörr & Russ*⁵⁾, *Pfeiffer & Mita*⁶⁾, *Dörr & Moldovan*⁷⁾, *Bessau, Preusse & Opitz*⁸⁾, *Lake, Osborne & Wells*⁹⁾, *Urabe*¹⁰⁾, *Haiku*¹¹⁾, *Sugimoto*¹²⁾, *Kuwana*¹³⁾, u. a. *Friedberger's* Ansicht. Dieser Auffassung wurde jedoch von *Hintze*¹⁴⁾, *Kraus & Novotny*¹⁵⁾, *Armit*¹⁶⁾, *Löwit & Bayer, Weil, Sugita*¹⁷⁾, *Sakamoto*¹⁸⁾, u. a. auf Grund ihrer Versuchsergebnisse widersprochen. Heute steht es aber fast außer Zweifel, daß der anaphylaktische Antikörper mit dem Präzipitin identisch ist. In unserem Institute wurde seit dem Vorschlag von Prof. *Ogata*¹⁹⁾ bezüglich der Antikörperverdünnungs-

M. Kuramoto : Über die Beziehung zwischen Präzipitinreaktion usw. I. 263

methode bei Präzipitinreaktion die Bedeutung der Präzipitinreaktion für die Anaphylaxie in systematischer Weise von vielen Forschern eingehend studiert. Die *Ogatasche* Methode bei der Präzipitinreaktion hat der experimentellen Anaphylaxie einen neuen Weg gewiesen, da diese Methode für die Bestimmung der Reinjektionsmenge einen Anhalt gewährte. Hierüber wurden von unserem Institute schon mehrere Arbeiten veröffentlicht²⁰⁾.

Ich habe mich mit der für die Präzipitinreaktion grundlegenden Frage, wie die Reinjektionsmenge des Antigens bei aktiver Anaphylaxie möglichst herabgesetzt werden könnte, mit anderen Worten, wie man einen ungewöhnlich hohen anaphylaktischen Zustand herbeiführen könnte, beschäftigt. Es ist durch die Arbeiten^{13, 21, 22, 23, 24)} unseres Institutes schon klar gemacht worden, daß für die Bestimmung der Reinjektionsmenge des Antigens die Bindungszone vom Präzipitin des Versuchstiers eine große Rolle spielt. Die Erfahrung lehrt, daß, je höher die Bindungszone ist, desto kleiner die tödliche Reinjektionsdosis beim Anaphylaxieversuch wird: d. h. die minimale Antigenmenge, mit welcher man bei einem sensibilisierten Meerschweinchen den Schocktod herbeiführen kann, steht zur Bindungszone in umgekehrtem Verhältnis. Aber wie bereits von *Sugimoto*, *Ohki* und *Itoh* bei einmaliger aktiver Sensibilisierung geprüft wurde, kann man kaum ein solches Meerschweinchen bekommen, dessen Bindungszone vom Präzipitin über 1:500 beträgt. *Endo* hat in seiner Arbeit „Über Präzipitinbildung bei der Immunisierung mit minimaler Antigendosis“ berichtet, daß dabei die Bindungszone in einer hohen Verdünnung in Betracht kam. Diese Angabe hat in mir die Hoffnung erweckt, daß eine äußerst hohe Bindungszone beim Meerschweinchenpräzipitin erreicht werden könnte.

Hinsichtlich der zur Sensibilisierung erforderlichen Antigenmenge sind bis jetzt viele Arbeiten veröffentlicht worden. *Aschel*²⁵⁾ stellte Antisera bei Kaninchen durch subkutane Injektion von inaktivierten Choleravibrionen her und wies die interessante Tatsache nach, daß die bakterizide Wirkung nicht so genau von der injizierten Bakterienmenge abhängt. Beim Versuch von *Friedberger*²⁶⁾ mit Choleravibrionen und Typhusbazillen bei Kaninchen stimmte das Resultat meist mit dem von *Aschel* überein. *Cole*²⁷⁾ gab an, daß bei der intravenösen Injektion von lebenden Typhusbazillen das Kaninchen mit 1/200 Ose Bakterien spezifisch immunisiert wurde, aber nicht mit 1/400 Ose Bakterien. *Asahi*²⁸⁾ fand bei der Präzipitinbildung des Kaninchens keinen nennenswerten Unterschied zwischen 0.1, 10.0 und 30.0 cc Eiklarinjektion.

Als minimale Antigenmenge zu subkutaner Sensibilisierung von Meerschweinchen wurden von *Rosenau & Anderson*²⁹⁾ 0.000001 cc,

von *Besredka & Steinhardt*³⁰⁾ 0.00001 cc Pferdeserum, von *Dörr & Russ*³¹⁾ 0.00001 cc Rinderserum, von *H. Pfeiffer*³²⁾ dieselbe Dosis von Schweineserum und Menschenserum und von *Pfeiffer & Mita*³³⁾ 0.0005 cc Pferdeserum angegeben. Um aber eine ausgeprägte Überempfindlichkeit zu erzielen, braucht man eine noch größere Antigenmenge, nach *Dörr & Russ*³¹⁾ 0.1 cc Rinderserum, nach *Rosenau & Anderson*²⁹⁾ 0.001 cc Pferdeserum; sie beträgt also etwa 0.01 – 0.1 cc artfremdes Serum.

*Hasegawa*³⁴⁾ hat nachgewiesen, daß die Präzipitinbildung bei der wiederholten Injektion von kleinen Antigendosen viel erfolgreicher ist als bei dem Falle, wo dieselbe ganze Menge von Antigen auf einmal injiziert wird. *Fuji*³⁵⁾ injizierte einer Kaninchengruppe je 0.5 cc Pferdeserum auf einmal intravenös sowie intrakutan; einer anderen Gruppe injizierte er dieselbe Menge von demselben Serum über 10 Male verteilt. Dann übertraf die letztere Gruppe die erstere an Präzipitinbildung bei weitem sowohl bei intravenöser als auch bei intrakutaner Injektion. *Endo*³⁶⁾ berichtete, daß man, wenn man eine Minimaldosis von 0.00001 cc Rinderserum einem Kaninchen wiederholt intravenös injizierte, ein spezifisches Präzipitin bekam, das eine hohe Bindungszone und einen schwachen Verdünnungstiter zeigte. Diese Tatsachen sollen auch für Meerschweinchen gelten, weshalb ich die folgenden Untersuchungen anstellte.

Versuchsmethode.

1. Versuchstier.

Als Versuchstiere benutzte ich gesunde Meerschweinchen, weil sie aus oben angegebenem Grunde zum Anaphylaxieversuch am geeignetsten sind. Das Körpergewicht des Versuchstiers war je nach dem Anwendungszweck verschieden: für den Anaphylaxieversuch wählte ich Meerschweinchen von 200 – 350 g Körpergewicht, aber zur Beobachtung des Präzipitinverlaufes noch schwerere Tiere.

2. Sensibilisierung.

Als Antigen benutzte ich hauptsächlich frisches Pferdeserum, ab und zu auch Rinder- und Schweineserum. Eine bestimmte Serummenge wurde in der Sternalgegend des Versuchstiers subkutan injiziert.

3. Präzipitinreaktion.

Ungefähr 1.0 cc Blut wird vorsichtig aus dem Herzen des Versuchstiers entnommen, um die Entstehung einer Hämolyse zu vermeiden. Das Serum wird im Brutfen und mittels der Zentrifuge aus dem Blutkuchen klar ausgeschieden.

a. *Uhlenhuthsche Methode*: Die früher und jetzt gewöhnlich gebräuchliche Ringprobe zeigt die Verdünnungsgrenze des Antigens, das mit dem Präzipitin reagierbar ist.

b. *Ogatasche Präzipitinverdünnungsmethode*: Nachdem man das mit 1 % igem Gummi arabicum (in physiologischer Kochsalzlösung gelöst) absteigend verdünnte Immunsérum mit einer Kapillarpipette in Präzipitinreagenzgläschen verteilt hat, schichtet man das mit physiologischer Kochsalzlösung absteigend verdünnte Antigen, ebenfalls mit einer Kapillarpipette, vorsichtig darüber. Dann beobachtet man nach 15 Minuten, 30 Minuten, 1 Stunde und 2 Stunden die Berührungsfläche beider Lösungen, bis sich an ihr ein weißer Präzipitatring bildet, wobei man an der geeigneten Antigenverdünnung die deutlichste Reaktion bei verdünntem Immunsérum erkennen kann. Diesen mit verdünntem Immunsérum (Präzipitin) am stärksten reagierenden Verdünnungsgrad des Antigens nennt man die Bindungszone. Und den bei der Bindungszone reagierenden höchsten Verdünnungsgrad des Präzipitins nennt man den Präzipitinverdünnungstiter.

4. Bestimmungsmethode der Antigenreinjektionsmenge bei aktiver Anaphylaxie.

Zuerst werden an dem Blut des Versuchstiers mittels der Präzipitinreaktion die Bindungszone und der Verdünnungstiter des Präzipitins nach Ablauf eines Intervalls bestimmt. Nimmt man als Körpergewicht des sensibilisierten Meerschweinchens 260 g an, so beträgt die Blutmenge etwa 20 cc (die mutmaßliche Blutmenge ist etwa $1/13$ des Körpergewichtes). Vorausgesetzt daß die Bindungszone 1 : 100 ist, so ist dann $20 \div 100 = 0.2$ d. h. 0.2 cc die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge. Wenn 0.2 cc Antigen ins Blut eingeführt wird, so wird das Antigen durch das Blut des Versuchstiers im Verhältnisse 1 : 100 verdünnt. Die Blutmenge des Meerschweinchens ist je nach den einzelnen Berichten ziemlich verschieden: nämlich⁴⁵⁾ auf Körpergewicht 4.0 % (*Heidenhain*), 5.4–4.2 % (*Gscheidlen*), 5.8 % (*Ranke*), 6.3–8.3 % (*Steinberg*), 5.6 % (*Jolyet & Laffont*), 3.3–5.2 % im Durchschnitt 4.1 % (*Dreyer & Roy*); in unserem Institute ist es jedoch zur Gewohnheit geworden, diese Blutmenge als $1/13$ (7.7 %) des Körpergewichtes zu berechnen. Man kann aus der oben eingesetzten Rechnungsformel für die Bestimmung der Reinjektionsmenge bemerken, daß die Bindungszone für die Reinjektionsmenge des Antigens eine große Rolle spielt. Mit anderen Worten, je höher die Bindungszone ist, desto geringer wird die Reinjektionsmenge des Antigens.

5. Reinjektion.

Nach gewisser Inkubationsdauer wurde jedem sensibilisierten Meerschweinchen eine entsprechende geeignete Antigenmenge intravenös (*Vena jugularis*) reinjiziert.

6. Beurteilung der anaphylaktischen Symptome.

Die klinischen Symptome der Anaphylaxie sind natürlich je nach der Schockreaktion sehr variabel. Den Grad der anaphylaktischen Symptome klassifiziere ich in folgende vier Typen:

- a. Typische Anaphylaxie (###), Schocktod in weniger als 5 Minuten.
- b. Starke Anaphylaxie (##), Schocktod nach mehr als 5 Minuten.
- c. Mittelschwere Anaphylaxie (++), stärkere anaphylaktische Erscheinungen mit Krampfanfällen. Das Tier ist dem Tode nahe, bleibt aber am Leben.
- d. Leichte Anaphylaxie (+), gestäubtes Haar, Unruhe, Abgang von Kot und Urin, Würgen, Dispnoe, Kratzen der Nase, Tränenausfluß u. s. w., aber ohne deutliche Krampfanfälle. Die Tiere, die keine anaphylaktischen Erscheinungen zeigten, bezeichnete ich mit dem Zeichen (—).

Präzipitinverlauf bei einmaliger Sensibilisierung.

Es ist im allgemeinen bekannt, daß ein aktiv anaphylaktischer Zustand des sensibilisierten Meerschweinchens sehr lange dauert. *Rosenau & Anderson*^{29, 44)} konstatierten stärkste Überempfindlichkeit 460, 732, ja 1,096 Tage nach einmaliger Sensibilisierung mit Pferdeserum. Es ist wahrscheinlich auch dabei möglich, daß der Präzipitinnachweis beim sensibilisierten Meerschweinchen ebenfalls lange andauert, weil das Präzipitin als anaphylaktischer Antikörper anerkannt werden kann. Um die Beziehung zwischen Anaphylaxie und Präzipitinreaktion näher zu studieren, stellte ich den folgenden Versuch an. Es ist aber nicht leicht, den Präzipitinverlauf des Meerschweinchens bis zum Ende zu verfolgen, weil die sensibilisierten Meerschweinchen nach und nach in dem Versuchsverlauf durch Blutentziehung zugrunde gehen.

Zehn bis zwanzig Stück gesunder Meerschweinchen wurden mit 2.0, 0.5, 0.1, 0.01, 0.001 cc von frischem Pferdeserum subkutan in der Sternalgegend sensibilisiert; dann wurde anfangs wöchentlich, später zweiwöchentlich ungefähr 1.0 cc Blut aus dem Herzen des sensibilisierten Tiers zur Prüfung der Präzipitinreaktion entnommen. Ich wartete den Schwund des Präzipitins im späteren Verlauf ab und injizierte wieder die nach der Bindungszone des Präzipitins geeignete Antigenmenge.

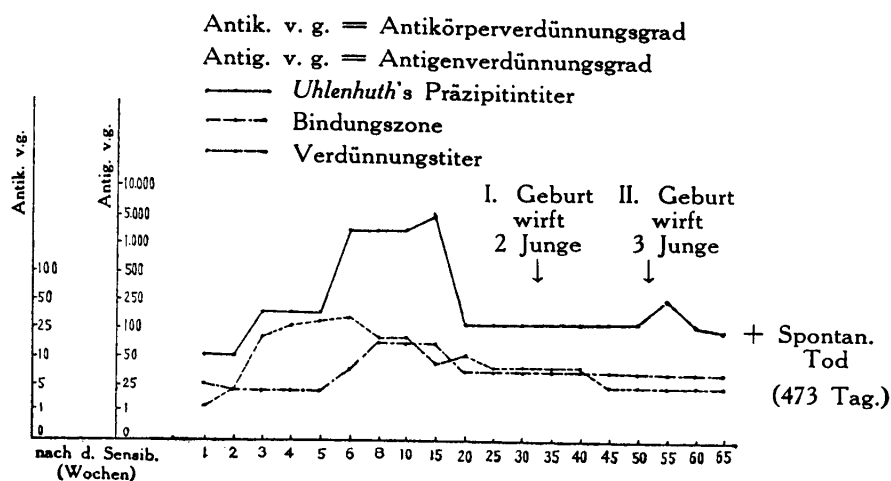
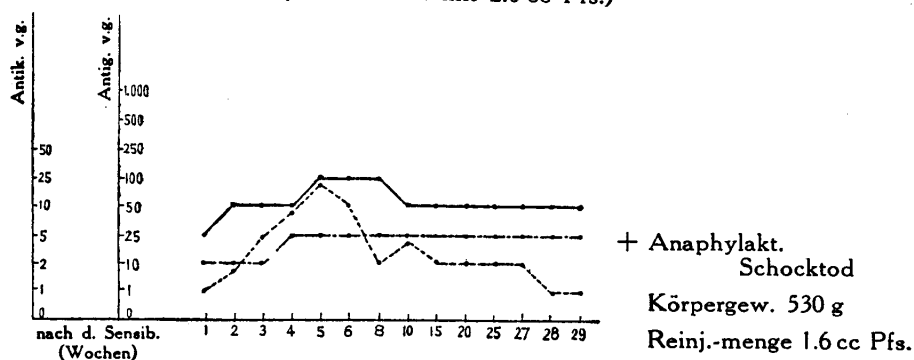
1. Präzipitinverlauf bei der Injektion von 2.0 cc Pferdeserum und Anaphylaxie bei verlängerter Inkubationszeit.

Man sieht oft eine langdauernde positive Präzipitinreaktion bei Meerschweinchen, die mit 2.0 cc Pferdeserum präpariert wurden, und es sind über 20 Wochen erforderlich, um den Schwund der Präzipitinreaktion nachzuweisen, bei einem äußerst langdauernden Falle fand ich diese positive Reaktion sogar noch nach 67 Wochen (469 Tagen). Bei dieser Tiergruppe zeigte sich der Präzipitintiter am stärksten in der 4.-6. Woche nach der Sensibilisierung, und dieser hohe Titer

Tabelle 1.

Meerschw. : Nr. Geschl.	K. G. (g)	Inkub.- dauer (Tg)	Präzip.-reakt.		Reinj.- menge (cc)	Symp- tom	Ausgang
			B. Z.	V. t.			
10 ♂	530	203	1 : 25	1 : 1 (B. Z.)	1.6	###	tot in 4' 30"
12 ♂	850	203	1 : 25	1 : 1 (B. Z.)	2.6	###	tot in 4'
17 ♂	660	469	1 : 50	1 : 5	1.0	###	tot in 4'
Kontrolle : nicht sensib.	520				2.6	—	lebt

(Tabelle 2 s. S. 268 - 269.)

Tabelle 3 a. Präzipitinverlauf bei Meerschweinchen Nr. 2 ♀.
(Sensibilisiert mit 2.0 cc Pfs.)Tabelle 3 b. Präzipitinverlauf bei Meerschweinchen Nr. 10 ♂.
(Sensibilisiert mit 2.0 cc Pfs.)

dauerte einige Wochen lang an, worauf er allmählich in 20–30 Wochen schwand. Außerdem bemerkt man bei einigen Fällen sehr lange, ja über 70 Wochen lang, eine unveränderte positive Reaktion. Die Bindungszone betrug bei diesen Fällen meist 1 : 100 und der Verdünnungstiter höchstens 1 : 50.

Um die Beziehung zwischen Anaphylaxie und Serumpräzipitin bei aktiv sensibilisierten Tieren zu prüfen, habe ich drei Versuchstiere ausgewählt, bei denen das Serumpräzipitin fast verschwunden oder nur spurweise nachweisbar war. Zwei von ihnen konnten 29 Wochen nach der Antigeninjektion nur mit Originalantiserum bei der Bindungszone erst nach 2 Stunden eine schwach positive Präzipitinreaktion

Tabelle 2.

Nach d. Sensib. (Wochen)			1	2	4	8	10	
Abteilung								
Stückzahl des Versuchstiers			20	20	13	10	8	
Geschlecht des Versuchstiers		♂	13	13	9	8	6	
		♀	7	7	4	2	2	
Körpergew. (g)		maximum	750	750	780	710	650	
		minimum	220	210	210	400	380	
		durchschn.	434	446	448	540	516	
Präzipitinreaktion	nach Uhlenhuth- Methode	maximum	1 : 250	1 : 1,000	1 : 2,500	1 : 10,000	1 : 500	
		minimum	1 : 10	1 : 25	1 : 50	1 : 50	1 : 25	
		durchschn.	1 : 50	1 : 125	1 : 600	1 : 1,300	1 : 122	
	nach Ogata-Methode	B. Z.	maximum	1 : 50	1 : 50	1 : 100	1 : 100	1 : 100
			minimum	1 : 10	1 : 10	1 : 25	1 : 10	1 : 10
			durchschn.	1 : 25	1 : 30	1 : 42	1 : 46	1 : 27
	nach V. t.	V. t.	maximum	1 : 10	1 : 50	1 : 50	1 : 25	1 : 25
			minimum	1 : 1	1 : 51	1 : 2	1 : 2	1 : 1
durchschn.			1 : 3	1 : 13	1 : 22	1 : 7	1 : 7	
Bemerkungen					7 Stück sterben spontan.	3 Stück sterben spontan.	2 Stück sterben spontan.	

zeigen, weil das Präzipitin mit der Zeit aus dem Tierblut geschwunden war. Das dritte Tier zeigte noch nach 68 Wochen eine schwach positive Präzipitinreaktion. Der Anaphylaxieversuch wurde bei diesen drei Versuchstieren geprüft.

Bei diesem Versuch sieht man die starken Schocksymptome bei geeigneter Antigeninjektion trotz geringfügigen Präzipitingehaltes des Serums. Bei der Sensibilisierung mit einer großen Antigenmenge zeigt das Präzipitin des Versuchstiers immer eine niedrige Bindungszone, daher muß man bei der Reinjektion eine große Antigendosis verwenden, doch bleibt das Kontrolltier am Leben, sogar bei der erstmaligen Injektion einer gleichen Antigenmenge.

(2.0 cc)

15	20	25	30	40	50	60	65	67
8	6	5	2	2	2	2	2	1
6 2	5 1	4 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1
790 400 553	750 400 560	800 450 616	700 600	650 600	750 650	680 650	700 600	600
1 : 5,000 1 : 25 1 : 681	1 : 250 1 : 10 1 : 135	1 : 250 1 : 100 1 : 160	1 : 250 1 : 250	1 : 250 1 : 250	1 : 250 1 : 250	1 : 500 1 : 250	1 : 500 1 : 250	1 : 250
1 : 100 1 : 10 1 : 30	1 : 100 1 : 10 1 : 39	1 : 50 1 : 25 1 : 35	1 : 50 1 : 50	1 : 50 1 : 50	1 : 50 1 : 50	1 : 50 1 : 50	1 : 50 1 : 50	1 : 50
1 : 10 1 : 1 1 : 5	1 : 25 1 : 1 1 : 9	1 : 10 1 : 2 1 : 6	1 : 10 1 : 10	1 : 10 1 : 10	1 : 5 1 : 5	1 : 5 1 : 5	1 : 5 1 : 5	1 : 5
	1 Stück stirbt spontan., bei 1 St. läuft d. Präzip. ab	1 Stück stirbt spontan.	1 Stück stirbt spontan., 2 Stück sterben an anaphyl. Schock.				1 Stück stirbt spontan.	Stirbt an anaphyl. Schock.

2. Präzipitinverlauf bei der Injektion von 0.5 cc Pferdeserum.

Bei diesem Versuch betrug der kürzeste Präzipitinverlauf etwa 7 Wochen, während bei einigen Fällen die Präzipitinreaktion noch über 60 Wochen lang positiv blieb. Die Bindungszone zeigte höchstens 1:50, und der Verdünnungstiter war nicht stärker als 1:25. Bei zweien von den Tieren verminderte sich die Präzipitinreaktion allmählich, und nach 27 Wochen wurde eine klare positive Reaktion nicht mehr bemerkt. Dann wurde bei diesen Tieren der Anaphylaxieversuch geprüft, mit den Resultaten die in Tabelle 4 näher angegeben sind.

Tabelle 4.

Meersch. : Nr. Geschl.	K. G. (g)	Inkub.- dauer (Tg)	Präzip.-reakt.		Reinj.- menge (cc)	Symp- tom	Ausgang
			B. Z.	V. t.			
62 ♂	500	189	1:25	—	1.5	++	erholt sich in 7', lebt
64 ♂	500	189	1:25	—	1.5	+++	tot in 4'
Kontrolle : nicht sensib.	420				1.5	—	lebt

Tabelle 6 a. Präzipitinverlauf bei Meersch. Nr. 63 ♂.
(Sensibilisiert mit 0.5 cc Pfs.)

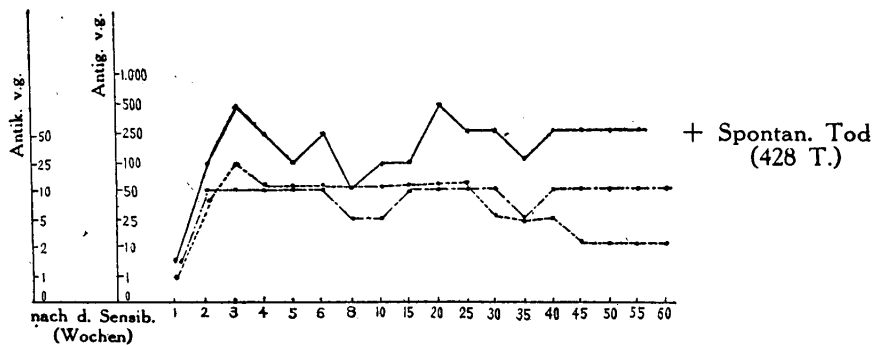
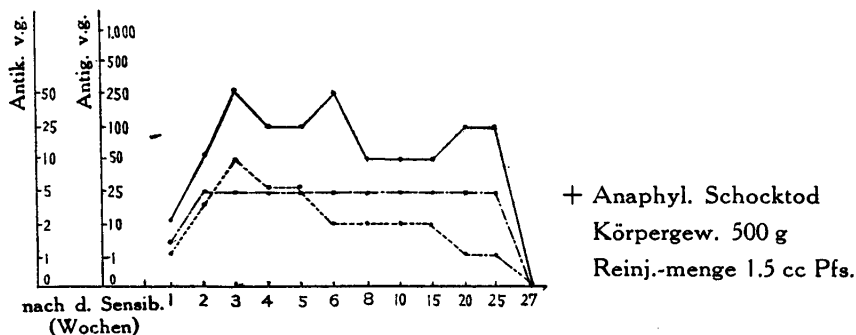


Tabelle 6 b. Präzipitinverlauf bei Meersch. Nr. 64 ♂.
(Sensibilisiert mit 0.5 cc Pfs.)



Bei diesem Versuch fand ein Tier den typischen Schocktod, während sich das andere nach Schocksymptomen wieder erholte.

Tabelle 5. (0.5 cc)

Nach d. Sensib. (Wochen)		1	2	4	8	10	15	20	25	30	40	50	60
Abteilung													
Präzipitinreaktion	Stückzahl des Versuchstiers	10	10	7	7	7	6	5	5	3	2	2	1
	Geschlecht des Versuchstiers	♂ 5	5	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1
	Körpergew. (g)	650 230 388	550 230 372	450 300 374	600 300 450	550 340 453	550 380 440	500 350 430	500 300 432	550 400 466	550 500	550 500	550
	nach Uhlenhuth-Methode	maximum 1:25 minimum 1:10 durchschn. 1:18	1:250 1:50 1:135	1:250 1:50 1:128	1:100 1:25 1:45	1:100 1:50 1:91	1:250 1:25 1:117	1:500 1:50 1:170	1:500 1:50 1:125	1:250 1:25 1:125	1:250 1:250	1:250 1:250	1:250
Ogala-Methode	B. Z.	maximum 1:25 minimum 1:10 durchschn. 1:12	1:50 1:25 1:32	1:50 1:25 1:35	1:50 1:25 1:35	1:50 1:25 1:29	1:50 1:25 1:33	1:50 1:25 1:30	1:50 1:10 1:27	1:50 1:25 1:33	1:50 1:50	1:50 1:50	1:50
	V. t.	maximum 1:1 minimum 1:2	1:25 1:2 1:10	1:10 1:2 1:8	1:10 1:2 1:4	1:10 1:2 1:4	1:10 1:2 1:5	1:10 1:2 1:4	1:10 1:1 1:4	1:10 1:1 1:5	1:10 1:5 1:2	1:5 1:2	1:2
	Bemerkungen			3 Stück sterben spontan.		Bei 1 Stück läuft d. Präzip. ab	1 Stück stirbt spontan.		Bei 2 Stück läuft d. Präzip. ab (Anaphyl. vers.)	1 Stück stirbt spontan.		1 Stück stirbt spontan.	Stirbt spontan.

3. Präzipitinverlauf bei der Injektion von 0.1 cc Pferdeserum.

Der Präzipitinverlauf bei dieser Tiergruppe betrug bei dem kürzesten Fall 8 Wochen, bei dem längsten über 36 Wochen. Die Bindungszone und der Ver-

Tabelle 7. (0.1 cc)

Nach d. Sensib. (Wochen) Abteilung		1	2	4	6	8	10	15	20	23	30	36
Präzipitinreaktion	Stückzahl des Versuchstiers	12	12	12	12	12	9	8	5	2	1	1
	Geschlecht des Versuchstiers	♂ ♀	7 5	7 5	7 5	7 5	5 4	5 3	5 2	2	1	1
	Körpergew. (g)	480 200 326	500 230 355	560 300 410	570 350 440	650 300 472	550 270 430	500 320 387	500 320 402	500 450	550	450
	maximum		1: 100	1: 10,000	1: 50,000	1: 1,000	1: 1,000	1: 250	1: 250	1: 100	1: 100	1: 100
	minimum	0	1: 10	1: 50	1: 50	1: 50	1: 50	1: 50	1: 50			
nach Uhlenhuth-Methode	durchschn.		1: 44	1: 1,220	1: 4,280	1: 233	1: 217	1: 107	1: 110	1: 500	1: 500	1: 500
	maximum	0	1: 500	1: 500	1: 500	1: 500	1: 500	1: 500	1: 500	1: 500	1: 500	1: 500
	minimum		1: 10	1: 25	1: 25	1: 25	1: 25	1: 25	1: 25	1: 25	1: 25	1: 25
nach Ogata-Methode	durchschn.		1: 25	1: 35	1: 39	1: 42	1: 36	1: 36	1: 45	1: 500	1: 500	1: 500
	maximum		1: 10	1: 25	1: 25	1: 25	1: 25	1: 10	1: 2	1: 2	1: 2	1: 2
	minimum		1: 1	1: 1	1: 1	1: 2	1: 1	1: 2	1: 1	1: 1	1: 2	1: 2
Bemerkungen	durchschn.	0	1: 4	1: 5	1: 5	1: 7	1: 7	1: 4	1: 2	1: 2	1: 2	1: 2
								Bei 1 Stück stirbt spont. Präzip. ab	2 Stück sterben spontan.	3 St. sterben spontan. Bei 1 Stück läuft d. Präzip. ab		Stirbt spontan.

dünnungstiter bei dieser Injektionsweise stimmten meistens mit denen der vorigen überein. Dieser Versuch schloß sich bei dem Anaphylaxieversuch im allgemeinen dem oben angegebenen Versuch an, daher zeigte ich den genauen Präzipitinverlauf für das einzelne Tier in Tabelle 7 und 8.

Tabelle 8 a. Präzipitinverlauf bei Meersch. Nr. 28 ♂.
(Sensibilisiert mit 0.1 cc Pfs.)

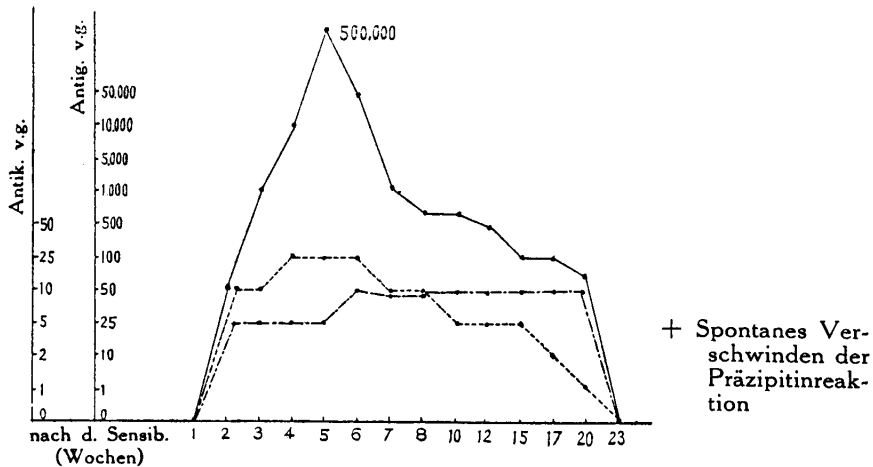
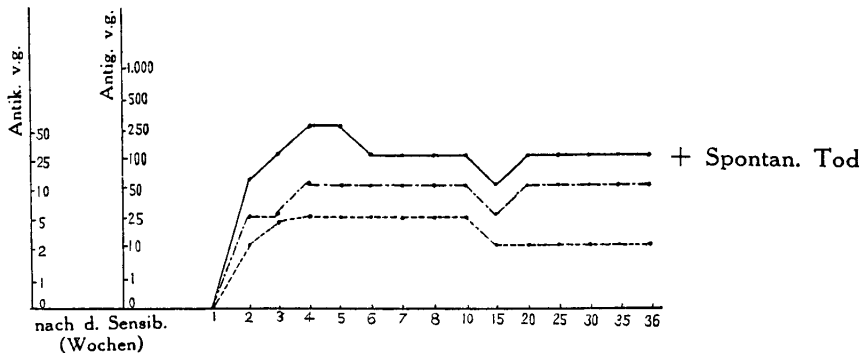


Tabelle 8 b. Präzipitinverlauf bei Meersch. Nr. 80 ♂.
(Sensibilisiert mit 0.1 cc Pfs.)



4. Präzipitinverlauf bei der Injektion von 0.01 cc Pferdeserum.

Bei dieser Injektionsweise hielt das gebildete Präzipitin des Versuchstiers bei einem Falle über 26 Wochen an, bei den anderen Tieren dagegen nur 8 Wochen. Bei zwei Tieren dieser Versuchsreihe konnte ich sogar von Anfang bis zu Ende keine Präzipitinbildung nachweisen. Die Bindungszone betrug im höchsten Falle 1 : 250, der Verdünnungstiter jedoch meist unter 1 : 25. Bei einem Fall dieser Tiergruppe wurde das Präzipitin in der 9. Woche so schwach, daß es nur in der Bin-

Tabelle 9.

Meerschw. : Nr. Geschl.	K. G. (g)	Inkub.- dauer (Tg)	Präzip.-reakt.		Reinj.- menge (cc)	Symp- tom	Ausgang
			B. Z.	V. t.			
39 ♀	310	63	1 : 250	1 : 1	0.095	III	tot in 3'

Tabelle 10. (0.01 cc)											
Nach d. Sensib. (Wochen)		1	2	4	6	8	10	15	20	25	26
Abteilung											
Stückzahl des Versuchstiers		16	16	16	15	4	3	2	2	2	1
Geschlecht des Versuchstiers	♂	9	9	9	8	3	3	2	2	2	1
	♀	7	7	7	7	1					
Körpergew. (g)	maximum	570	560	670	600	450	420	450	450	480	500
	minimum	220	200	220	230	300	350	350	400	460	
	durchschn.	327	297	354	407	357	377				
Präzipitinreaktion	nach Uhlen- Methode	1: 100	1: 500	1: 5.000	1: 500	1: 500	1: 250	1: 100	1: 100	1: 100	1: 100
		1: 10	1: 25	1: 10	1: 50	1: 50	1: 50	1: 50	1: 100	1: 50	1: 50
		1: 29	1: 97	1: 656	1: 182	1: 212	1: 117				
	nach Ogata-Methode	B. Z.	1: 25	1: 50	1: 100	1: 250	1: 250	1: 100	1: 50	1: 50	1: 50
		1: 10	1: 10	1: 10	1: 25	1: 25	1: 25	1: 25	1: 25	1: 25	
V. t.		1: 12	1: 26	1: 38	1: 86	1: 106	1: 58	1: 5	1: 5	1: 2	1: 2
		1: 10	1: 25	1: 10	1: 10	1: 5	1: 5	1: 5	1: 5	1: 2	1: 2
Bemerkungen		1: 1	1: 1	1: 1	1: 1	1: 1	1: 1	1: 1	1: 2	1: 2	
		1: 4	1: 6	1: 3	1: 3	1: 2	1: 3	1: 2	1: 2	1: 2	

dungszone nach einer Stunde schwach positiv reagierte. Daher prüfte ich bei diesem Tiere die Anaphylaxie, wobei nach der Antigenreinjektion der typische Schocktod erfolgte.

In Tabelle 10 und 11 wird der Präzipitinverlauf nach dieser Injektionsweise genau angegeben.

Tabelle 11 a. Präzipitinverlauf bei Meerschw. Nr. 39 ♀.
(Sensibilisiert mit 0.01 cc Pfs.)

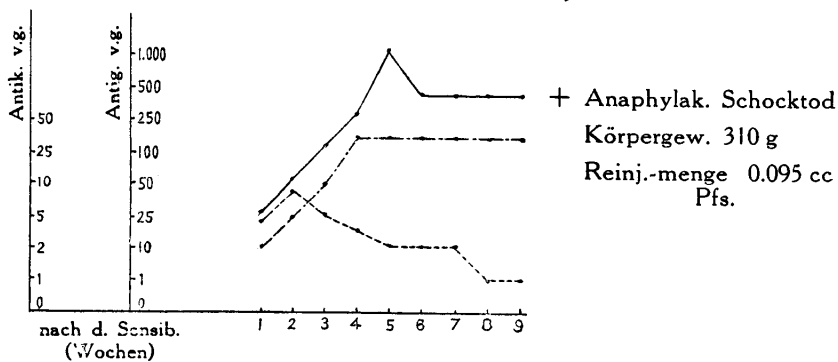
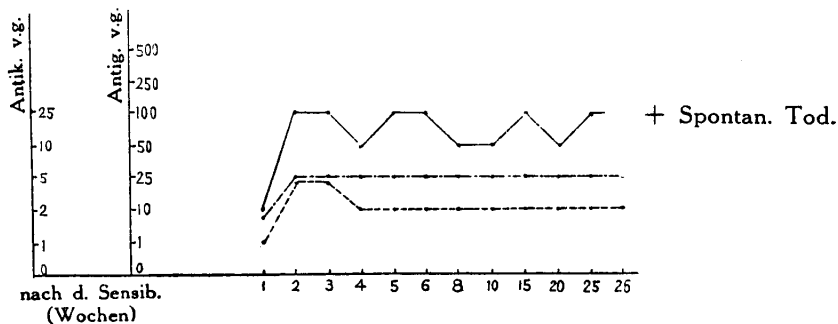


Tabelle 11 b. Präzipitinverlauf bei Meerschw. Nr. 90 ♂.
(Sensibilisiert mit 0.01 cc Pfs.)



5. Präzipitinverlauf bei der Injektion von 0.001 cc Pferdeserum.

Als minimale Antigenmenge injizierte ich den Meerschweinchen 0.001 cc Pferdeserum. Das gebildete Präzipitin konnte ich meistens in 5 Wochen schon nicht mehr nachweisen, doch bei stark positiven Fällen fand ich die positive Reaktion ungefähr 10 Wochen lang. Es gelang mir bei vielen Versuchstieren jedoch nicht, mit dieser Antigenmenge die positive Präzipitinbildung zu erzielen. Als zweiten Versuch sensibilisierte ich in der Sommerzeit 10 Stück Meerschweinchen mit 0.001 cc Pferdeserum und wartete 6 Wochen lang auf die Präzipitinbildung, ich konnte jedoch bei keinem Tiere eine positive Präzipitinreaktion nachweisen.

Bei den positiven Fällen betrug die Bindungszone meist 1:250, der Verdünnungstiter aber stand niedriger als 1:10. Bei zwei Tieren von diesen Fällen hielt die positive Präzipitinreaktion bis zur 9. Woche an, wobei sich der Verdünnungstiter des Präzipitins sogar bei Originalserum nur schwach positiv zeigte. Der Anaphylaxieversuch wurde bei diesen zwei Tieren geprüft, und ich bekam folgende Resultate:

Tabelle 12.

Meerschw. : Nr. Geschl.	K. G. (g)	Inkub.- dauer (Tg)	Präzip.-reakt.		Reinj.- menge (cc)	Sym- ptom	Ausgang
			B. Z.	V. t.			
47 ♀	250	63	1:100	1:1	2/5 B.z. 0.077	++	erholt sich n. 10', lebt
48 ♀	310	63	1:250	1:1	0.092	+++	tot in 4'
Kontrolle : nicht sensib.	280				0.1	—	lebt

Bei der Reinjektion der geeigneten Antigenmenge starb ein Tier an typischen Schocksymptomen trotz seiner schwachen Präzipitinreaktion. Der Präzipitinverlauf dieser Versuchsreihe wird in Tabelle 13 und 14 ausführlich angegeben.

Aus den oben dargestellten Versuchsreihen kann man folgendes erkennen.

Das mit einer relativ großen Menge von Pferdeserum sensibilisierte Meerschweinchen bildet langsam ein Präzipitin von großer Menge und behält es lange, während das mit einer geringen Menge von Pferdeserum sensibilisierte Tier ein kurz dauerndes schwaches Präzipitin erzeugt und die Inkubation für die Antikörperbildung viel kürzer ist. Im letzten Fall erreicht die Bindungszone des Präzipitins einen höheren Verdünnungsgrad des Antigens als im ersten. Solch ein Präzipitin, dessen Bindungszone 1:250 beträgt, bekam ich nur bei der Sensibilisierung mit 0.001 bis 0.01 cc Pferdeserum.

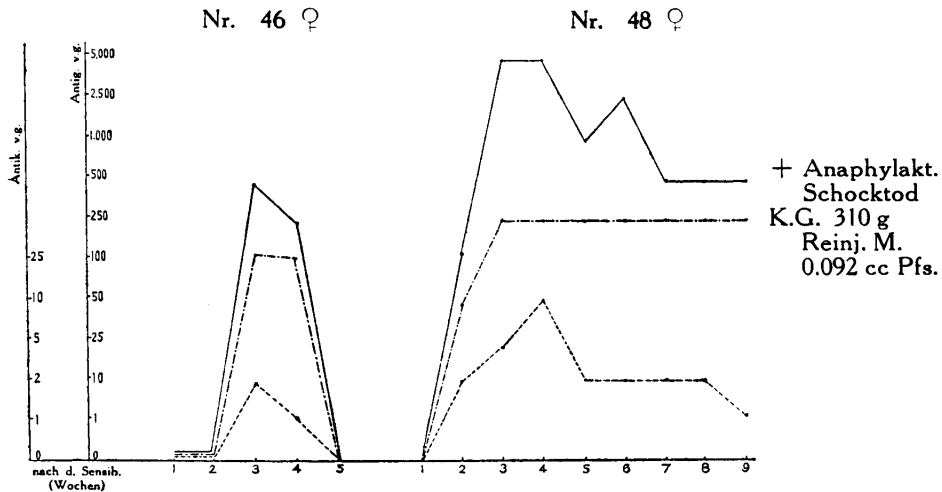
Im allgemeinen erreicht der Präzipitintiter in der 3. bis 4. Woche nach der Antigeninjektion den höchsten Stand, aber bei der Injektion mit einer kleinen Menge (weniger als 0.01 cc) von Pferdeserum kann man oft keine Präzipitinbildung nachweisen. Um die Beziehung zwischen Präzipitin und anaphylaktischer Reaktion zu studieren, habe ich zuerst die Antigenreinjektionsmenge nach der Bindungszone bestimmt und dann im Spätstadium der Immunisierung mit dieser Reinjektionsmenge die Anaphylaxie geprüft.

Solange die Präzipitinreaktion bei einem Meerschweinchen positiv nachweisbar ist, sogar oft noch nach dem Verschwinden dieser Reaktion, kann man bei einem sensibilisierten Tiere die typische Anaphylaxie herbeiführen. Ich konnte bei den Meerschweinchen, die mit 0.001, 0.5 und 2.0 cc von Pferdeserum sensibilisiert worden waren, 63, 189, 203, ja 469 Tage nach der Sensibilisierung den typischen anaphylaktischen Schocktod hervorrufen, wobei die Präzipitinreaktion des Versuchstieres schwach positiv oder nicht mehr nachweisbar war.

Tabelle 13. (0.001 cc)

Nach d. Sensibi. (Wochen) Abteilung		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Prazipitinreaktion	Stückzahl des Versuchstiers	8	8	8	7	7	2	2	2	2
	Geschlecht des Versuchstiers	♂ 7	1 7	1 7	7	7	2	2	2	2
	Körpergew. (g)	300 170 242	320 160 257	350 140 280	370 300 330	370 280 340	300 300	300 280	300 250	310 250
	nach Uhlen- Methode	Maximum Minimum Durchschn.	1: 250 1: 25 1: 125	1: 5,000 1: 25 1: 828	1: 5,000 1: 25 1: 950	1: 1,000 1: 1,000 1: 1,000	1: 1,000 1: 500	1: 500 1: 500	1: 500 1: 500	1: 500 1: 500
	B. Z. V. t.	Maximum Minimum Durchschn.	1: 100 1: 25 1: 58	1: 250 1: 10 1: 87	1: 250 1: 10 1: 98	1: 250 1: 100 1: 100	1: 250 1: 100	1: 250 1: 100	1: 250 1: 100	1: 250 1: 100
Bemerkungen		0	1: 2 1: 1 1: 2	1: 5 1: 1 1: 3	1: 10 1: 1 1: 3	1: 2 1: 2 1: 2	1: 2 1: 2 1: 2	1: 2 1: 1 1: 1	1: 2 1: 1 1: 1	1: 1 1: 1 1: 1
			Bei 3 Stücken Präzi- pitiu gebildet	Bei allen Präzipitin gebildet	1 Stück stirbt spont	Bei 6 Stücken läuft d. Präzip. ab.				Anaphylaxieversuch. 1 Stück stirbt an anaphyl. Schock.

Tabelle 14. Präzipitinverlauf bei Mrs., die mit 0.001 cc Pfs. sensibilis.



Präzipitinverlauf bei wiederholt mit einer kleinen Antigenmenge sensibilisierten Meerschweinchen

Aus dem vorigen Versuch habe ich ersehen, daß man das Meerschweinchen mit einer kleinen Menge (weniger als 0.01 cc) von Serum sensibilisieren muß, um eine hohe Bindungszone, d. h. einen hoch anaphylaktischen Zustand, zu erzielen. Es ist allgemein anerkannt, daß die Immunisierung weit erfolgreicher ist, wenn man eine gewisse Menge Antigen auf mehrere Male verteilt injiziert, als bei Sensibilisierung mit einmaliger Injektion. Auf Grund dieser Erkenntnis sensibilisierte ich Meerschweinchen mit verschiedenen, geringen Mengen von Antigenen je 3-4 mal täglich und wiederholte diese Injektionsweise jeden dritten Tag 3-5 mal, um einen starken Sensibilisierungszustand des Versuchstiers zu erzielen, d. h. eine hohe Bindungszone des Präzipitins bei Meerschweinchen zu bekommen.

1. Präzipitinbildung durch wiederholte Antigeninjektion in mäßigen Dosen.

Fall I. Zehn Meerschweinchen von 370-800 g Körpergewicht wurden mit 0.1 cc Pferdeserum täglich einmal, jeden dritten Tag wiederholt dreimal sensibilisiert (Gesamtmenge 0.3 cc). Die Präzipitinreaktion wurde wöchentlich einmal 5 Wochen lang geprüft. Die Resultate, die in der 3. Woche erhalten wurden, sind, wie folgt.

<i>Uhlenhuth's Methode.</i>		<i>Ogata's Methode.</i>	
Die stärkste Reaktion	1 : 2,500	B.z.	Die höchste 1 : 250
„ schwächste „	1 : 250		„ niedrigste 1 : 50
im Durchschnitt	1 : 720		im Durchschnitt 1 : 136
		V.t.	Der stärkste 1 : 25
			„ schwächste 1 : 2
			im Durchschnitt 1 : 14

Fall II. Sieben Meerschweinchen von 400–800 g Körpergewicht wurden mit 0.05 cc Pferdeserum je 1 Mal pro die, jeden dritten Tag 8 mal wiederholt sensibilisiert (Gesamtmenge 0.4 cc). Die Präzipitinbildung erfolgte in der 4. Woche nach der Sensibilisierung, wie folgt.

<i>Uhlenhuth's Methode.</i>		<i>Ogata's Methode.</i>	
Die stärkste Reaktion	1 : 500	B.z.	Die höchste 1 : 50
„ schwächste „	1 : 100		„ niedrigste 1 : 10
im Durchschnitt	1 : 290		im Durchschnitt 1 : 29
		V.t.	Der stärkste 1 : 10
			„ schwächste 1 : 2
			im Durchschnitt 1 : 5

Fall III. Elf Meerschweinchen von 320–500 g Körpergewicht sensibilisierte ich mit der Antigendosis von 0.03 cc Pferdeserum je dreimal pro die, an jedem dritten Tage 4 mal wiederholt (Gesamtmenge 0.36 cc). Die Präzipitinbildung wurde danach wöchentlich geprüft. Die Befunde in der zweiten Woche sind, wie unten beschrieben.

<i>Uhlenhuth's Methode.</i>		<i>Ogata's Methode.</i>	
Die stärkste Reaktion	1 : 5,000	B.z.	Die höchste 1 : 500
„ schwächste „	1 : 250		„ niedrigste 1 : 50
im Durchschnitt	1 : 3,022		im Durchschnitt 1 : 340
		V.t.	Der stärkste 1 : 25
			„ schwächste 1 : 2
			im Durchschnitt 1 : 8

Es war schwer, bei obiger Injektionsweise ein Präzipitin, dessen Bindungszone 1 : 1,000 beträgt, zu bekommen.

2. Präzipitinbildung durch wiederholte Antigeninjektion in kleinen Dosen.

Fall IV. Zehn Meerschweinchen von 200–260 g Körpergewicht wurden mit 0.01 cc Pferdeserum je 3–4 mal pro die, jeden dritten Tag 3 Mal wiederholt sensibilisiert (Gesamtmenge 0.1 cc). Nur fünf von den Tieren blieben zum Präzipitinversuch am Leben. Die Präzipitinreaktion, die am 20. Tage nach der letzten Injektion ausgeführt wurde, ergab die folgenden Resultate.

<i>Uhlenhuth's Methode.</i>		<i>Ogata's Methode.</i>	
Die stärkste Reakt.	1 : 5,000	B.z.	Die höchste 1 : 500
„ schwächste „	1 : 500		„ niedrigste 1 : 100
im Durchschnitt	1 : 2,875		im Durchschnitt 1 : 337
		V.t.	Der stärkste 1 : 5
			„ schwächste 1 : 2
			im Durchschnitt 1 : 4

Fall V. Auf die gleiche Weise wie bei der vorigen Sensibilisierung injizierte ich 10 Meerschweinchen von 250–320 g Körpergewicht Pferdeserum (Gesamtmenge 0.01 cc) in einmaliger Menge von 0.001 cc. Von den Tieren starben zwei spontan. Achtzehn Tage nach der letzten Injektion wurde die Präzipitinreaktion geprüft, die Resultate sind, wie folgt.

<i>Uhlenhuth's Methode.</i>		<i>Ogata's Methode.</i>	
Die stärkste Reakt.	1 : 10,000	B.z.	Die höchste 1 : 1,000
„ schwächste „	1 : 500		„ niedrigste 1 : 250
im Durchschnitt	1 : 3,188		im Durchschnitt 1 : 406
		V.t.	Der stärkste 1 : 10
			„ schwächste 1 : 1
			im Durchschnitt 1 : 3

3. Präzipitinbildung durch wiederholte Antigeninjektion in minimalen Dosen.

Fall VI. Die Einzeldosis von 0.0001 cc Pferdeserum wurde 4 mal am Tage, jeden dritten Tag 3 mal wiederholt (Gesamtmenge 0.0012 cc) zehn Meerschweinchen von 160–350 g Körpergewicht injiziert; 17 Tage nach der letzten Injektion wurde der Präzipitintiter bestimmt.

<i>Uhlenhuth's Methode.</i>		<i>Ogata's Methode.</i>	
Die stärkste Reakt.	1 : 10,000	B.z.	Die höchste 1 : 2,500
„ schwächste „	1 : 1,000		„ niedrigste 1 : 250
im Durchschnitt	1 : 5,350		im Durchschnitt 1 : 925
		V.t.	Der stärkste 1 : 5
			„ schwächste 1 : 1
			im Durchschnitt 1 : 3

Ich will hier zwei Fälle davon ausführlich in der Tabelle erklären.

Tabelle 15.

Meerschw.	Antig.-verd. Antik.-verdün.	100	250	500	1,000	2,500	5,000	10,000	25,000
		1 : 100	1 : 250	1 : 500	1 : 1,000	1 : 2,500	1 : 5,000	1 : 10,000	1 : 25,000
Nr. 138 ♀ K.G. 360 g	1 : 1	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	—
	1 : 2	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	—
	1 : 5	—	—	—	+	≡	≡	≡	—
	1 : 10	—	—	—	—	—	—	—	—
Nr. 140 ♀ K.G. 350 g	1 : 1	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	—
	1 : 2	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	—
	1 : 5	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	—
	1 : 10	—	—	+	+	—	—	—	—

≡ = 15 Min. positiv, ≡ = 30 Min. positiv, ≡ = 1 Stunde positiv,
+ = 2 Stunden positiv, ± = über 2 Stunden positiv, — = 2 Stunden negativ.

Nr. 138: n. *Uhlenhuth's* M. 1 : 10,000, n. *Ogata's* M. { B.z. 1 : 2,500,
V.t. 1 : 5.
Nr. 140: „ „ „ 1 : 10,000, „ „ „ { B.z. 1 : 1,000,
V.t. 1 : 5.

Fall VII. Die Einzeldosis von 0.00005 cc Pferdeserum wurde je 3 mal am Tage, jeden dritten Tag 4–5 mal (Gesamtmenge 0.0006–0.00075 cc) wiederholt 12 Meerschweinchen von 250–350 g Körpergewicht injiziert. Zwölf Tage nach der letzten Injektion wurde die Präzipitinreaktion geprüft, die in folgender Weise zu Tage trat.

Uhlenhuth's Methode.

Die stärkste Reakt. 1 : 25,000
 „ schwächste „ 1 : 500
 im Durchschnitt 1 : 3,875

Ogata's Methode.

B.z. { Die höchste 1 : 2,500
 „ niedrigste 1 : 250
 im Durchschnitt 1 : 614
 V.t. { Der stärkste 1 : 5
 „ schwächste 1 : 1
 im Durchschnitt 1 : 4

Fall VIII. Als minimale Einzeldosis brauchte ich in meinem Versuch 0.00001 cc Pferdeserum, das zehn Meerschweinchen von 160–310 g Körpergewicht je 3–4 mal am Tage, jeden 3. Tag dreimal wiederholt (Gesamtmenge 0.0001 cc) injiziert wurde. Am 17. Tag nach der letzten Injektion wurde für jedes Serum des Versuchstiers mittels der Präzipitinreaktion der Titer bestimmt.

Uhlenhuth's Methode.

Die stärkste Reakt. 1 : 5,000
 „ schwächste „ 1 : 250
 im Durchschnitt 1 : 2,444

Ogata's Methode.

B.z. { Die höchste 1 : 500
 „ niedrigste 1 : 100
 im Durchschnitt 1 : 317
 V.t. { Der stärkste 1 : 5
 „ schwächste 1 : 1
 im Durchschnitt 1 : 3

Dieser Versuch fiel nicht so gut aus, wie ich erwartet hatte, daher habe ich die Zahl der Injektionen weiter vermehrt.

Fall IX. Hier injizierte ich dieselbe Einzeldosis von Pferdeserum je 4 mal am Tage, an jedem 3. Tage 5 mal wiederholt (Gesamtmenge 0.0002 cc) 8 Meerschweinchen von 200–350 g Körpergewicht; am 12. Tage nach der letzten Injektion konnte die folgende Präzipitinbildung nachgewiesen werden:

Uhlenhuth's Methode.

Die stärkste Reakt. 1 : 10,000
 „ schwächste „ 1 : 500
 im Durchschnitt 1 : 3,180

Ogata's Methode.

B.z. { Die höchste 1 : 1,000
 „ niedrigste 1 : 250
 im Durchschnitt 1 : 546
 V.t. { Der stärkste 1 : 5
 „ schwächste 1 : 1
 im Durchschnitt 1 : 3

Bei einem solchen systematischen Vorgehen in der Injektionsweise erkennt man die folgende interessante Tatsache in bezug auf die Beziehung zwischen Antigendosis und Präzipitinbildung: Um eine äußerst hohe Bindungszone des Präzipitins (über 1 : 1,000) ungeachtet der Präzipitinmenge zu bekommen, muß man das Meerschweinchen mit minimalem Antigenserum (0.00005–0.0001 cc Pferdeserum) je 3–4 mal am Tage, an jedem 3. Tage über 3–5 mal wiederholt subkutan immunisieren. Ich injizierte nämlich zur Immunisierung dem Meerschweinchen insgesamt 0.0006–0.002 cc Pferdeserum, auf 10–15 Male verteilt, während 7–13 Tagen. Eine Einzeldosis über

0.001 cc sowie unter 0.00005 cc scheint zu diesem Zwecke nicht geeignet zu sein. Es ist dabei auch nötig, einige Tage bis zur Erholung der Tiere zu pausieren, da sie durch die dauernde Behandlung oft zugrunde gehen. Bei dieser Immunisierungsweise kann man mit solch einer kleinen Antigenmenge ein scharf reagierendes Präzipitin erzeugen, dagegen war bei einmaliger Injektion dieser Antigendosis diese besondere Präzipitinbildung nicht nachweisbar.

Anaphylaxie bei den Meerschweinchen, die durch wiederholte Injektion einer minimalen Antigendosis sensibilisiert wurden.

In erster Linie will ich hier über die minimale Letaldosis für sensibilisierte Meerschweinchen bei Antigenreinjektion sprechen. Die Reinjektionsmenge des Antigens bei der experimentellen Anaphylaxie wird natürlich durch die Antigenart, die Reinjektionsweise (z.B. intrakutan, subkutan, intraperitoneal, intrazerebral, intrakardial, intravenös usw.) und durch das Körpergewicht des Versuchstiers beeinflußt. Aber ich will hier nur die intravenöse Reinjektionsmenge bei Meerschweinchen berücksichtigen und mich dabei auf die stark erregende Dosis beschränken. *Friedberger*³⁷⁾ sensibilisierte Meerschweinchen von verschiedenem Gewichte mit je 0.02 cc Hammelserum pro 100 g Tier subkutan und bestimmte nach 15 Tagen die intravenös tödliche Reinjektionsdosis: Sie betrug (pro 100 g Körpergewicht) bei Meerschweinchen von 190–220 g 0.005 cc, bei solchen von 270–390 g ebensoviel, bei Tieren von 500–600 g aber 0.5 cc. Man pflegt als intravenöse Reinjektionsmenge für Meerschweinchen nach *Moro*³⁸⁾ 0.2–0.25 cc oder nach *Pfeiffer*³⁹⁾ 0.01–0.1 cc Antigen zu injizieren. Beim *Thomsenschen* Versuch⁴⁰⁾, bei dem Meerschweinchen vom Körpergewicht 320–360 g mit 0.004 cc Pferdeserum subkutan sensibilisiert wurden, betrug die minimale Reinjektionsmenge 0.03 cc Antigen. In bezug auf die Dosis letalis minima berichteten *Dörr & Russ*⁴¹⁾, daß bei einmal mit 0.01 cc Rinderserum sensibilisierten Meerschweinchen die intravenös letale Dosis nach einem Intervall von 14 Tagen 0.01–0.04 cc beträgt; bei längerer Inkubation oder wiederholt sensibilisierten Tieren kann sie auf 0.005 cc sinken. Für Hühner-eiklar beziffern *Besredka & Bornfenbrenner*⁴²⁾ die Dosis letalis minima gleichfalls mit 0.01–0.005 cc bei intravenöser Injektion. In der neulich (1930) von *Dörr & Seidenberg* veröffentlichten Abhandlung wird jedoch gesagt, daß für aktiv sensibilisierte Meerschweinchen vom Körpergewicht 250–330 g die intravenös tödliche Minimaldosis von Pferdeserum auch unter sonst optimalen Versuchsbedingungen 0.02 cc

betrug und daß sich dieser Wert nur ausnahmsweise und unbedeutend reduzieren ließ. Nach Angaben von *Sugimoto* und von *Itoh* und nach meinen eigenen Erfahrungen scheint mir die Angabe von *Dörr* & *Seidenberg* richtig zu sein. Betreffs des Körpergewichtes des Versuchstiers sind nach *Sachs*⁴³⁾ Meerschweinchen von 300–350 g am empfindlichsten, solche von 200 g schon etwas weniger empfindlich und solche über 350 g überhaupt bei den Versuchen zu vermeiden. Nach *Dörr* & *Russ*³¹⁾ sind Tiere von 200–300 g, und nach *H. Pfeiffer*³⁹⁾ gesunde, noch wachsende Tiere im Durchschnittsgewicht von 200 bis 250 g am besten geeignet, die klassische Anaphylaxie hervorzurufen. Bei einmaliger aktiver Sensibilisierung gelang es nur mit großer Schwierigkeit die letale Minimaldosis bis auf 0.02 cc Pferdeserum zu senken, aber bei der wiederholten minimaldosigen Sensibilisierung gelang es mir leicht, eine viel kleinere tödliche Minimaldosis zu erzielen.

1. Versuch.

Sensibilisierung: Die Versuchstiere wurden mit 0.0001 cc Pferdeserum subkutan je 5 mal pro die, an jedem 3. Tag 3 mal wiederholt sensibilisiert (Gesamtmenge 0.0015 cc). Reinjektion: 17 Tage nach der letzten Injektion wurde die Anaphylaxie versucht. Als Kontrolle benutzte ich zwei Meerschweinchen, denen am ersten Tage einmal 0.0015 cc Pferdeserum und 4 mal 0.1 cc physiologische Kochsalzlösung injiziert wurden. Am 2. 3. u.s.w. Injektionstage bekamen diese Kontrolltiere Injektionen einer gleichen Menge Kochsalzlösung anstatt der Serumlösung. Nach einer Inkubationszeit von 17 Tagen wurde den sensibilisierten Meerschweinchen nach der Präzipitinbestimmung die geeignete minimale Antigendosis reinjiziert. Steht die Bindungszone höher, so wird im Gegensatz dazu die Reinjektionsmenge geringer.

Tabelle 16.

Nr.	K.G. (g)	Sensibilisierung			Ink. (Tg)	Reinjekt.- menge		Zeit d. Blut- entnahme	n. Ogata-Meth.		Symptom	Aus- gang
		Inj.- zahl	Einm.- menge (cc)	Ges.- menge (cc)		nach B.z.	Absol. Menge (cc)		B.z.	V.t.		
1 Kontr.	310	15	0.0015	0.0015	17	B.z.	0.24	vor d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 100 —	1 : 1(±) 0	+	lebt
2 Kontr.	260	"	"	"	"	"	0.4	vor d. Reinj. n. d. Tod	1 : 50 —	1 : 1 0	+++	tot in 6'
3	250	"	0.0001	0.0015	"	"	0.19	"	1 : 100 —	1 : 1 0	+++	tot in 3'
4	220	"	"	"	"	"	0.17	"	1 : 100 —	1 : 1 0	+++	tot in 3'

Nr.	K.G. (g)	Sensibilisierung			Ink. (Tg)	Reinjekt.- menge		Zeit d. Blut- entnahme	n. Ogata-Meth.		Symptom	Aus- gang
		Inj.- zahl	Einm.- menge (cc)	Ges.- menge (cc)		nach B.z.	Absol. Menge (cc)		B.z.	V.t.		
5	180	15	0.0015	0.0015	17	B.z.	0.14	vor d. Reinj. n. d. Tod	1 : 100 —	1 : 1 0	III	tot in 3'
6	300	"	"	"	"	"	0.046	"	1 : 500 —	1 : 2 0	III	tot in 5'
7	200	"	"	"	"	"	0.031	"	1 : 500 —	1 : 1 0	III	tot in 4'
8	180	"	"	"	"	"	0.028	"	1 : 500 —	1 : 1 0	III	tot in 4'
9	250	"	"	"	"	"	0.019	"	1 : 1,000 —	1 : 2 0	III	tot in 3'
10	200	"	"	"	"	"	0.016	"	1 : 1,000 —	1 : 2 0	III	tot in 3'
11 Kontr.	320						1.0				—	
12 Kontr.	250						0.5				—	

In diesem Versuche konnte ich bei zwei Meerschweinchen (Nr. 9, 10) eine Bindungszone von 1 : 1,000 erzielen, und bei einem Tiere von 200 g Körpergewicht (Nr. 10) die minimale tödliche Reinjektionsmenge bis zu 0.016 cc Pferdeserum vermindern. Wie aus obigen Versuchen zu ersehen ist, geht fast jedes Versuchstier durch typisch anaphylaktische Schocksymptome innerhalb von 5 Minuten zugrunde, die Kontrolltiere jedoch zeigten kein anaphylaktisches Symptom und blieben trotz der Injektion einer großen Antigenmenge am Leben.

2. Versuch.

Sensibilisierung: 0.0001 cc Pferdeserum je 4 mal pro die, an jedem 3. Tage 3 mal wiederholt subkutan (Gesamtmenge 0.0012 cc). Reinjektion: 15 Tage nach der letzten Sensibilisierung. Kontrolltiere: Wie beim vorigen Versuch sensibilisiert.

Diesmal konnte ich bei zwei Tieren eine Bindungszone von 1 : 1,000 (Nr. 4, 5) und bei zwei anderen eine solche von 1 : 2,500 (Nr. 6, 7) erzielen; bei einem Tiere von 370 g Körpergewicht konnte ich die minimale tödliche Reinjektionsmenge bis auf 0.011 cc verringern (Nr. 7) [Tabelle 17].

3. Versuch.

Sensibilisierung: Jedes Versuchstier wurde mit 0.001 cc Pferdeserum je 3 - 4 mal am Tage, an jedem 3. Tage 3 mal wiederholt subkutan (Gesamtmenge 0.001 cc)

Tabelle 17.

Nr.	K.G. (g)	Sensibilisierung			Ink. (Tg)	Reinjekt.-menge		Zeit d. Blut-entnahme	n. Ogata-Meth.		Symptom	Ausgang
		Inj.-zahl	Einm.-menge (cc)	Ges.-menge (cc)		nach B.z.	Absol Menge (cc)		B.z.	V.t.		
1 Kontr.	260	12	0.0012	0.0012	15	B.z.	0.08	vor d. Reinj. n. d. Tod.	1 : 250 —	1 : 2 0	+++	tot in 4'
2 Kontr.	300	"	"	"	"	"	0.23	"	1 : 100 —	1 : 5 0	+++	tot in 3'
3	400	"	0.0001	"	"	"	0.062	"	1 : 500 —	1 : 2 0	+++	tot in 3'
4	360	"	"	"	"	"	0.028	"	1 : 1,000 —	1 : 5 0	+++	tot in 4'
5	360	"	"	"	"	$\frac{1}{2}$ B.z.	0.014	"	1 : 1,000 —	1 : 5 0	+++	tot in 3'
6	360	"	"	"	"	B.z.	0.011	"	1 : 2,500 —	1 : 1 0	+++	tot in 7'
7	370	"	"	"	"	"	0.011	"	1 : 2,500 —	1 : 5 0	+++	tot in 5'
8 Kontr.	320						0.3				—	
9 Kontr.	300						0.5				—	

präpariert. Reinjektion: Am 7. und 12. Tage nach dem letzten Sensibilisierungstage wurde den sensibilisierten Tieren eine geeignete Antigenmenge reinjiziert. Kontrolltiere: Wie beim vorigen Versuch sensibilisiert [Tabelle 18].

Tabelle 18.

Nr.	K.G. (g)	Sensibilisierung			Ink. (Tg)	Reinjekt.-menge		Zeit d. Blut-entnahme	n. Ogata-Meth.		Symptom	Ausgang
		Inj.-zahl	Einm.-menge (cc)	Ges.-menge (cc)		nk. nach B.z.	Absol. Menge (cc)		B.z.	V.t.		
1 Kontr.	280	10	0.001	0.001	12	$\frac{1}{2}$ B.z.	0.11	vor d. Reinj. n. d. Tod.	1: 100 —	1: 2 0	≡	tot in 5'
2 Kontr.	310	"	"	"	"	B.z.	0.48	vor d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 50 —	1: 1(±) 0	+	lebt
3	320	"	0.0001	"	7	$\frac{1}{2}$ B.z.	0.025	vor d. Reinj. n. d. Tod.	1: 500 —	1: 5 0	≡	tot in 3'

Nr.	K.C.	Sensibilisierung			Ink. (Tg)	Reinjekt.-menge		Zeit d. Blut-entnahme	n. Ogata-Meth.		Symptom	Ausgang
		Inj.-zahl	Einn.-menge (cc)	Ges.-menge (cc)		n. B.z.	Absol. Menge (cc)		B.z.	V.t.		
4	350	10	0.0001	0.001	7	B.z.	0.027	vor d. Reinj. n. d. Tod.	1 : 1,000 —	1 : 2 0	III	tot in 4'
5	"	"	"	"	12	$\frac{1}{4}$ B.z.	0.027	"	1 : 250 1 : 250	1 : 5 1 : 2	+	lebt
6	"	"	"	"	"	"	0.027	"	1 : 250 1 : 250	1 : 5 1 : 1	+	"
7	"	"	"	"	"	$\frac{1}{5}$ B.z.	0.011	"	1 : 500 1 : 500	1 : 5 1 : 1	+	"
8	270	"	"	"	"	"	0.0084	"	1 : 500 1 : 500	1 : 5 1 : 2	+	"
9	320	"	"	"	"	$\frac{1}{2}$ B.z.	0.025	"	1 : 500 —	1 : 5 0	III	tot in 4'
10	300	"	"	"	"	$\frac{2}{5}$ B.z.	0.0092	"	1 : 1,000 —	1 : 5 0	III	tot in 4'

In diesem Versuche konnte ich die Inkubationsdauer bis zu 7 Tagen verkürzen (Nr. 3, 4), wobei die Versuchstiere mit stark anaphylaktischem Schocktod reagierten und die minimale tödliche Reinjektionsmenge bis zu 0.0092 cc vermindert wurde (Nr. 10). Tiere, die bei der Präzipitinreaktion nach Ogata einen Verdünnungstiter unter 1 : 5 zeigten, fanden durch die Reinjektion einer der 1/4 – 1/5 Bindungszone entsprechenden Reinjektionsmenge (Nr. 5-Nr. 8) keinen anaphylaktischen Schocktod, obwohl sie dabei mit leichten anaphylaktischen Symptomen reagierten.

4. Versuch.

Sensibilisierung: 0.0001 cc Pferdeserum je 3 – 4 mal am Tage, an jedem 3. Tage 3 mal wiederholt subkutan (Gesamtmenge 0.001 cc). Reinjektion: Am 14. Tage nach dem letzten Sensibilisierungstage.

Falls der Verdünnungstiter 1 : 10 beträgt, vermag eine der 1/5 Bindungszone entsprechende Reinjektionsmenge bei dem Tier anaphylaktische Krämpfe hervorzurufen, ist aber nicht imstande, bei dem Tiere den Schocktod herbeizuführen (Nr. 1, 2), ohne daß die Reinjektionsmenge auf mehr als die der 1/4 Bindungszone entsprechende Menge vermehrt wird (Nr. 8). Wenn der Verdünnungstiter so schwach ist, daß er schwachen 1 : 2 nicht übertrifft, dann ist die der 2/5 – 1/2 Bindungszone entsprechende Reinjektionsmenge schon nicht mehr tödlich (Nr. 3 – 6). Bei diesem Versuche vermochte ich die minimale tödliche Reinjektionsmenge bis auf 0.0077 cc herabzusenken (Nr. 9).

Tabelle 19.

Nr.	(♂) K.G.	Sensibilisierung			(Tag)	Reinjekt.- menge		Zeit d. Blut- entnahme	n. Ogata-Meth.		Symptom	Aus- gang
		Inj.- zahl	Einm.- menge (cc)	Ges.- menge (cc)		Ink.	Absol. Menge (cc)		B.z.	V.t.		
1	280	10	0.0001	0.001	14	$\frac{1}{5}$ B.z.	0.0086	vor d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 500 1: 500	1: 10 1: 2	++	lebt
2	250	"	"	"	"	"	0.0077	"	1: 500 1: 500	1: 10 1: 2	++	"
3	220	"	"	"	"	$\frac{1}{2}$ B.z.	0.017	"	1: 500 —	1: 1 0	++	"
4	360	"	"	"	"	"	0.028	"	1: 500 1: 500	1: 2 1: 1	++	"
5	300	"	"	"	"	$\frac{2}{5}$ B.z.	0.0092	"	1: 1,000 1: 1,000	1: 1 1: 1(±)	+	"
6	250	"	"	"	"	"	0.0077	"	1: 1,000 —	1: 1 0	+	"
7	300	"	"	"	"	$\frac{1}{4}$ B.z.	0.0115	vor d. Reinj. n. d. Tod.	1: 500 1: 500	1: 10 1: 1	+++	tot in 6'
8	360	"	"	"	"	"	0.014	"	1: 500 1: 500	1: 10 1: 1	+++	tot in 4'
9	250	"	"	"	"	B.z.	0.0077	"	1: 2,500 —	1: 2 0	+++	tot in 4'
10 Kontr.	330	"	"	"	"	"	0.2				—	
11 Kontr.	280	"	"	"	"	"	0.1				—	

5. Versuch.

Sensibilisierung: 0.0001 cc Pferdeserum je 4 mal am Tage, an jedem 3. Tage 3 mal wiederholt subkutan (Gesamtmenge 0.0012 cc). Reinjektion: Am 21. Tage nach dem letzten Sensibilisierungstage.

Bei diesem Versuche wurde die Präzipitinreaktion zum zweiten Male am 21. Tage deutlich abgeschwächt, wenngleich der Präzipitintiter zum ersten Male am 7. Tage, wie in den Klammern bezeichnet, relativ stark war. Bei Nr. 1, 2 und 3 war die Präzipitinreaktion zum zweiten Male sogar bei originalem Immunserum nicht klar erkennbar. Wenn trotzdem die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge reinjiziert wurde, so erfolgte bei den Tieren meistens der anaphylaktische Schocktod. Dies gilt auch von dem Fall, bei welchem, wie ich bereits beim Präzipitinverlauf der einmal sensibilisierten Meerschweinchen beschrieb, das Tier, obwohl die Präzipitinreaktion fast verschwunden war, noch hoch anaphylaktisch blieb.

Tabelle 20.

Nr.	K.C. (cc)	Sensibilisierung			Ink. (Tg)	Reinjekt.- menge		Zeit d. Blut- entnahme	n. Ogata-Meth.		Symptom	Aus- gang
		Inj.- zahl	Einm.- menge (cc)	Ges.- menge (cc)		n. B.z.	Absol. Menge (cc)		B.z.	V.t.		
1	280	12	0.0001	0.0012	21	B.z.	0.043	vor d. Reinj. 7 Tage n. d. Sensib.	— 1 : 500	0 1 : 2	+	lebt
2	250	"	"	"	"	"	0.019	"	— 1 : 1,000	0 1 : 1	+++	tot in 7'
3	350	"	"	"	"	"	0.027	"	— 1 : 1,000	0 1 : 2	+++	tot in 5'
4	300	"	"	"	"	"	0.0092	vor d. Reinj. 7 Tage n. d. Sensib. n. d. Tod.	1 : 2,500 1 : 2,500 —	1 : 1 1 : 2 0	+++	tot in 4'
5	280	"	"	"	"	"	0.0086	"	1 : 2,500 1 : 2,500 —	1 : 1 1 : 5 0	+++	tot in 4'
6	200	"	"	"	"	"	0.0062	"	1 : 2,500 1 : 2,500 —	1 : 2 1 : 5 —	+++	tot in 3'
7 Kontr.	220						0.1				—	
8 Kontr.	280						0.2				—	

Aus obigen Anaphylaxieversuchen kann man klar erkennen, daß es sich bei der Reinjektionsmenge um die Bindungszone und den Verdünnungstiter handelt und besonders die Bindungszone dabei eine große Rolle spielt. Um diese Tatsache noch sicherer festzustellen, habe ich die Versuche noch mit anderen Säugetiersera (Rinder- und Schweineserum) weiter fortgesetzt.

6. Versuch (mit Rinderserum).

Sensibilisierung: 0.0001 cc Rinderserum je 3–4 mal am Tage, an jedem 3. Tage 3 mal wiederholt subkutan (Gesamtmenge 0.001 cc). Reinjektion: Am 13. Tage nach der letzten Sensibilisierung.

Auch hierbei konnte ich die minimale tödliche Reinjektionsdosis bis zu 0.0083 cc Rinderserum verringern [Tabelle 21].

7. Versuch (mit Schweineserum).

Sensibilisierung: 0.0001 cc Schweineserum je 3–4 mal am Tage, an jedem 3. Tag 3-mal wiederholt subkutan (Gesamtmenge 0.001 cc). Reinjektion: Am 12. Tage nach der letzten Sensibilisierung [Tabelle 22].

Tabelle 21.
(mit Rinderserum)

Nr.	(kg)	Sensibilisierung			(T ₂)	Reinjekt.-menge		Zeit d. Blut-entnahme	n. Ogata-Meth.		Symptom	Ausgang
		Inj.-zahl	Einm.-menge (cc)	Ges.-menge (cc)		n. B.z.	Absol. Menge (cc)		B.z.	V.t.		
1 Kontr.	350	10	0.001	0.001	13	$\frac{1}{2}$ B.z.	0.135	vor d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 100 —	1: 1 0	++	lebt
2	300	„	0.0001	„	„	$\frac{2}{5}$ B.z.	0.0092	„	1: 100 —	1: 1 0	+	„
3	300	„	„	„	„	$\frac{1}{2}$ B.z.	0.023	„	1: 500 —	1: 1 0	+	„
4	300	„	„	„	„	$\frac{1}{6}$ B.z.	0.015	„	1: 250 1: 250	1: 5 1: 2	+	„
5	300	„	„	„	„	$\frac{1}{5}$ B.z.	0.0092	vor d. Reinj. n. d. Tod.	1: 500 1: 500	1: 10 1: 1	+++	tot in 7'
6	280	„	„	„	„	$\frac{1}{4}$ B.z.	0.0215	„	1: 250 —	1: 10 0	+++	tot in 5'
7	300	„	„	„	„	$\frac{1}{2}$ B.z.	0.0115	„	1: 1,000 —	1: 2 0	+++	tot in 5'
8	270	„	„	„	„	B.z.	0.0083	„	1: 2,500 —	1: 2 0	+++	tot in 3'
9 Kontr.	250						0.2				—	
10 Kontr.	350						0.5				—	

Bei der Sensibilisierung mit Schweineserum konnte ich ebenfalls die minimale Letaldosis des Antigens bis zu 0.0092 cc vermindern.

Ich konnte auf oben erwähnte Weise die tödliche minimale Reinjektionsmenge des Antigens bei Meerschweinchen von 200–300 g Körpergewicht in bezug auf das Säugetierserum bis zu 0.0092–0.0083–0.0077–0.0062 cc herabsenken. Bei einmaliger Sensibilisierung kann man kaum eine tödliche Reinjektionsdosis von 0.01 cc erzielen, nach *Dörr & Seidenberg* wird sie sogar mit 0.02 cc Pferdeserum für Meerschweinchen von 250 bis 330 g unter sonst optimalen Versuchsbedingungen nur ausnahmsweise erzielt. Bei einem Meerschweinchen von 260 g Körpergewicht entspricht dieser Wert (0.02 cc) der Bindungszone von 1:1,000 nach der Präzipitinverdünnungsmethode. In meinen Versuchen vermochte ich solch eine hohe Bindungszone

Tabelle 22.
(mit Schweineserum)

Nr.	(g) K.G.	Sensibilisierung			(Tg) Ink.	Reinjekt.- menge		Zeit d. Blut- entnahme	n. Ogata-Meth.		Symptom	Aus- gang
		Inj.- zahl	Einm.- menge (cc)	Ges.- menge (cc)		nach B.z.	Absol. Menge (cc)		B.z.	V.t.		
1 Kontr.	300	10	0.001	0.001	12	$\frac{1}{4}$ B.z.	0.023	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 250 1: 250	1: 5 1: 1	+	lebt
2	"	"	0.0001	"	"	"	0.0115	"	1: 500 1: 500	1: 5 1: 1	+	"
3	320	"	"	"	"	"	0.0123	"	1: 500 1: 500	1: 5 1: 1	+	"
4	360	"	"	"	"	$\frac{1}{3}$ B.z.	0.009	"	1: 1,000 1: 1,000	1: 5 1: 1	+	"
5	300	"	"	"	"	$\frac{1}{5}$ B.z.	0.018	v. d. Reinj. n. d. Tod	1: 250 1: 250	1: 10 1: 1	+++	tot in 7'
6	"	"	"	"	"	$\frac{1}{4}$ B.z.	0.012	"	1: 500 —	1: 5 0	+++	tot in 4'
7	"	"	"	"	"	$\frac{1}{2}$ B.z.	0.023	"	1: 500 —	1: 5 0	+++	tot in 3'
8	"	"	"	"	"	$\frac{2}{5}$ B.z.	0.0092	"	1: 1,000 —	1: 5 0	+++	tot in 4'
9 Kontr.	300						0.2				—	
10 Kontr.	"						0.5				—	

wie 1:2,500 zu erzielen, was bei einem Meerschweinchen vom Körpergewicht 260 g einer intravenösen tödlichen Reiejektionsdosis von 0.008 cc Antigeneserum entspricht. Aus den oben eingerückten Tabellen kann man auch ersehen, daß eine Bindungszone von 1:2,500 mit einem Verdünnungstiter von 1:1 od 1:2 und eine Bindungszone von 1:1,000 mit einem Verdünnungstiter von 1:5 beinahe den gleichen Wert besitzen. Betreffs der einmaligen Injektionsmenge scheint mir die optimale Sensibilisierungsmenge zum Schockversuch zwischen 0.0001 und 0.00001 cc von Antigeneserum zu liegen; und es ist auch nötig, daß diese geeignete Einzeldosis je 3-4 mal am Tage, an jedem dritten Tage 3-5 mal wiederholt während 7-13 Tagen subkutan injiziert wird. Mit anderen Worten: Es beträgt die gesamte Sensibilisierungsmenge 0.0002-0.002 cc Antigen, die Anzahl der Injektionen 10-20 und die Sensibilisierungsperiode 7-13 Tage. Im

allgemeinen kann man durch häufige (über 10-malige) und lang an dauernde (wenigstens 7 Tage oder mehr) Sensibilisierung mit einer winzigen Antigendosis (0.00005 – 0.0001 cc) einen spezifischen Antikörper mit hoher Bindungszone erzeugen. Es ist auch erwiesen, daß man sogar bei schlecht präzipitinbildendem Tier (Meerschweinchen) ebenso wie beim Kaninchen, das am passendsten für die Antikörperbildung ist, das starke spezifische Präzipitin je nach der Antigendosis und der Injektionsweise erzeugen kann.

Spezifität der Anaphylaxiereaktion bei hochgradiger Sensibilisierung mit minimaler Antigendosis.

Die Immunreaktionen, d.h. Agglutination, Komplementablenkung, Präzipitation sowie Anaphylaxie sind bekanntlich nicht absolut spezifisch, und es findet, wie im allgemeinen anerkannt, zwischen naheverwandten Spezies eine Gruppenreaktion statt. *Sunouchi*⁴⁶⁾ berichtete, daß die Gruppenreaktion (Verwandschaftsreaktion) zwischen Pferde- und Rinderserum 10 bis 20 % beträgt, sowohl bei Präzipitin- wie auch bei Komplementbindungsreaktion nach *Ogatascher* Methode. *Maikino*⁴⁷⁾ beschrieb in seiner Studie über die Spezifität der Uvea, daß die Pferde- und Schweineuvea gegen Antirinderuveaserum eine 12.5 – 40 %ige Gruppenreaktion, sowohl bei Präzipitin- als auch bei Komplementbindungsreaktion, zeigt. *Ohki*⁴⁸⁾ stellte in seiner Arbeit über die Organspezifität des Hodens fest, daß Antirinderhodenserum auf Pferde- und Schweinehoden bis zu 3–6 % in Verwandschaftsreaktion reagiert. Diese Resultate wurden in jedem Fall gemäß dem Verdünnungstiter nach *Ogatascher* Methode bestimmt, die Bindungszone wurde dabei also außer acht gelassen; und in der Tat scheint die Bindungszone dabei keine grundlegende Bedeutung zu haben. Ein mit Pferdeserum immunisiertes Kaninchenserum reagierte bei der Präzipitinreaktion nach *Ogata* auf Pferde-, Rinder- und Schweinserum in folgender Weise:

Serumart	Bindungszone	Verdünnungstiter
Pferdeserum	1 : 10,000	1 : 250
Rinderserum	1 : 500	1 : 25
Schweinserum	1 : 500	1 : 25

Was den Grad der Gruppenreaktion von Anaphylaxie betrifft, so kann man ihn nur durch die Antigenreinjektionsmenge bestimmen. Da jedoch die Reinjektionsmenge beim Anaphylaxieversuch sowohl von der Bindungszone wie auch von dem Verdünnungstiter beeinflusst wird, so zeigt die Spezifitätsfrage der Anaphylaxie ein noch viel

komplizierteres Verhältnis. In der nächsten Tabelle gebe ich einige Fälle des Anaphylaxieversuches bezüglich dieser Frage.

Sensibilisierung: Die Versuchstiere wurden mit je 0.00005 – 0.0001 cc Pferdeserum 3–4 mal am Tage, an jedem dritten Tage 3–5 mal, wiederholt subkutan (Gesamtmenge 0.00075 – 0.001 cc) vorbehandelt. Reinjektion: 10–16 Tage nach der letzten Sensibilisierung wurden den Versuchstieren zuerst eine geeignete Menge Nebenantigen, dann nach dem Ablauf der Reaktion Hauptantigen reinjiziert.

Tabelle 23.

Nr.	K.C. (g)	Sensibilisierung			Ink. (Tg)	Antig.-art	nach-Ogata-M.		Reinjekt.-menge		Symptom	Ausgang
		Inj.-zahl	Einm.-menge (cc)	Ges.-menge (cc)			B.z.	V.t.	Absol. Menge (cc)	Verhältnis		
1	400	15	0.00005	0.00075	10	Rind.-ser. Pferd.-ser.	— 1:500	0 1:5	0.12 0.03 ($\frac{1}{2}$ B.z.)	4 1	— III	tot in 4'
2	"	"	"	"	"	Rind.-ser. Pferd.-ser.	— 1:500	0 1:5	0.15 0.03 ($\frac{1}{2}$ B.z.)	5 1	— III	tot in 5'
3	"	"	"	"	"	Rind.-ser. Pferd.-ser.	— 1:500	0 1:5	0.3 0.03 ($\frac{1}{2}$ B.z.)	10 1	— III	tot in 2'
4	"	10	0.0001	0.001	16	Rind.-ser. Pferd.-ser.	— 1:500	0 1:2	0.6 0.03 ($\frac{1}{2}$ B.z.)	20 1	++ ++	erholt sich n. 10' lebt
5	260	12	0.00005	0.0006	12	Schw.-ser. Pferd.-ser.	— 1:500	0 1:2	0.2 0.04 (R.z.)	5 1	— ++	erholt sich n. 8'
6	400	15	"	0.00075	10	Schw.-ser. Pferd.-ser.	— 1:500	0 1:5	0.3 0.03 ($\frac{1}{2}$ B.z.)	10 1	— III	tot in 4'
7	430	12	"	0.0006	12	Schw.-ser. Pferd.-ser.	— 1:500	0 1:2	0.66 0.033 ($\frac{1}{2}$ B.z.)	20 1	++ ++	erholt sich n. 8' lebt

Diese mit Pferdeserum auf oben erwähnte Weise sensibilisierten Meerschweinchen bleiben ganz negativ bei Reinjektion einer Nebenantigenmenge (Rinder- und Schweineserum), die 10-mal so groß ist wie die tödliche Reinjektionsmenge des Hauptantigens (Pferdeserum). Erst mit einer Nebenantigenmenge, die 20 mal so groß ist wie die tödliche Reinjektionsmenge des Hauptantigens, konnte ich bei den Tieren eine mittelschwere Anaphylaxie herbeiführen. Da der Präzipitintiter nach der Verdünnungsmethode bei diesen Fällen schwach war, so konnte man durch die Präzipitinreaktion die Gruppenreaktion gegen andere Säugersera nicht prüfen, man konnte aber beim Anaphylaxieversuch durch die Reinjektion einer großen Menge von

Nebenantigen eine schwach positive Reaktion erzeugen. Bei diesem Versuche nimmt man nach der Reinjektionsantigenmenge eine 5 %ige anaphylaktische Gruppenreaktion an.

Typen der Präzipitinbildung bei der Immunisierung durch wiederholte Injektion mit minimaler Antigendosis.

Bevor ich diesen Anaphylaxieversuch behandle, möchte ich hier kurz über die Präzipitinreaktion jedes Versuchstiers zusammenfassend sprechen.

Die Formen der Präzipitinbildung, die ich bei zahlreichen Versuchsfällen bemerkte, lassen sich in folgende drei Typen klassifizieren:

1. Typus: Der Präzipitintiter des Serums ist relativ hoch: er beträgt meistens 1:10 – 1:25, schwächt sich aber bei einer nicht so starken Antigenverdünnung plötzlich ab. Bei diesem Typus erscheint die Bindungszone größtenteils bei einer Antigenverdünnung von 1:250 – 1:500.

Tabelle 24.

Typus	Antig.- verd. Antik.- verd.	25 1:	50 1:	100 1:	250 1:	500 1:	1,000 1:	2,500 1:	5,000 1:	10,000 1:	25,000 1:
I Typus	1:1	≡	≡	≡	≡	≡	+	+	+	+	—
	1:2	≡	≡	≡	≡	+	+	—	—	—	—
	1:5	+	≡	≡	≡	—	—	—	—	—	—
	1:10	+	+	≡	≡	—	—	—	—	—	—
	1:25	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—
	1:50	—	—	—	B.z.	—	—	—	—	—	—
II Typus	1:1	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	+
	1:2	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	+	+	—
	1:5	+	+	+	+	≡	≡	≡	+	+	—
	1:10	—	—	—	—	—	±	±	—	—	—
	1:25	—	—	—	—	—	—	B.z.	—	—	—
III Typus	1:1	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	+	+
	1:2	—	—	—	—	—	±	+	—	—	—
	1:5	—	—	—	—	—	—	B.z.	—	—	—

2. Typus: Bei diesem Typus ist der Präzipitintiter von mäßiger Stärke, (meistens 1 : 5 – 1 : 10) und behält diesen Wert bis zu ziemlich hoher Antigenverdünnung (1 : 2,500 – 1 : 5,000) bei. Die Bindungszone steht bei einer hohen Antigenverdünnung (1 : 1,000 – 1 : 2,500).

3. Typus: Der Präzipitintiter ist in diesem Fall schwach (meistens 1 : 1 – 1 : 2), bleibt aber bis zur maximalen Antigenverdünnung unverändert. Die Bindungszone liegt ebenfalls bei einer hohen Antigenverdünnung (1 : 1,000 – 1 : 2,500). Dieser Typus scheint eine besondere, schwache Form des 2. Typus darzustellen. Zunächst will ich diese drei Typen in Tabellenform wiedergeben.

Bei dem 1. Typus kann die tödliche Reinjektionsdosis wegen der hohen Verdünnungstiter bis zu einer der 1/4 Bindungszone entsprechenden Menge verringert werden, während es beim 2. und 3. Typus nötig ist, zur Herbeiführung des anaphylaktischen Schocktodes eine der halben bis ganzen Bindungszone entsprechende Menge zu injizieren.

Präzipitinverlauf bei Meerschweinchen bei wiederholter Immunisierung mit kleinster Antigendosis.

Hier will ich diesen Präzipitinverlauf kurz in einer Tabelle darstellen. Im allgemeinen ist ein solches Präzipitin, das bei Immunisierung mit einer äußerst kleinen Menge von Antigen gebildet wird, von kurzer Dauer. Ich untersuchte die Präzipitinreaktion wöchentlich an den Meerschweinchen, die auf oben erwähnte Weise wiederholt (12-mal) mit der minimalen Antigendosis (0.0001 cc Pferdeserum) immunisiert wurden, bis die Reaktion nicht mehr bemerkbar war.

Eines von 8 Versuchstieren zeigte spurweise und fünf zeigten sicher positive Präzipitinbildung; die letztere verschwand in 8 Wochen. Bei den anderen zwei Tieren dauerte das Präzipitin 9 Wochen lang an. Dieses Resultat stimmt im großen und ganzen mit dem, welches bei einmaliger Sensibilisierung des Meerschweinchens mit 0.001 cc Pferdeserum erzielt wurde, überein. Kurz gesagt, das Präzipitin, das bei wiederholter Injektion einer minimalen Antigenmenge gebildet wird, läuft meistens binnen 10 Wochen ab.

Weiter möchte ich über die Präzipitinbildung bei den Kontrolltieren einiges ausführen. In den vorigen Versuchen habe ich zwar schon etwas über Kontrollfälle geäußert, doch will ich hier noch andere Fälle hinzufügen. Sechs Stück Meerschweinchen wurden am ersten Tage mit 0.001 cc Pferdeserum einmal, und mit 0.1 cc physiologischer Kochsalzlösung 3 mal subkutan injiziert; danach wurde ihnen an jedem 3. Tage je 3 mal wiederholt am Tage 0.1 cc

Tabelle 25.

nach der Sensibilisierung (Wochen)			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Stückzahl			9	9	9	9	7	7	7	4	2	2
Bemerkungen	Präzipitinreaktion		1 : 10,000	1 : 10,000	1 : 10,000	1 : 10,000	1 : 5,000	1 : 2,500	1 : 2,500	1 : 2,500	1 : 1,000	
	Uhlenhuth- Meth.	max.	1 : 250	1 : 250	1 : 500	1 : 100	1 : 500	1 : 250	1 : 250	1 : 250	1 : 100	0
		min.	1 : 2,594	1 : 2,906	1 : 4,375	1 : 4,288	1 : 2,500	1 : 1,000	1 : 1,000	1 : 791	1 : 900	
		durchschn.										
n. Ogata-Meth.	B.z.	1 : 1,000	1 : 1,000	1 : 1,000	1 : 1,000	1 : 1,000	1 : 1,000	1 : 1,000	1 : 1,000	1 : 1,000	1 : 1,000	0
	V.t.	max.	1 : 100	1 : 100	1 : 100	1 : 250	1 : 250	1 : 100	1 : 100	1 : 100	1 : 50	1 : 100
		durchschn.	1 : 541	1 : 541	1 : 483	1 : 594	1 : 458	1 : 391	1 : 390	1 : 390	1 : 312	
		1 : 10	1 : 10	1 : 10	1 : 10	1 : 10	1 : 5	1 : 2	1 : 2	1 : 2	1 : 1	0
		1 : 2	1 : 1	1 : 1	1 : 5	1 : 2	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1
		1 : 7	1 : 8	1 : 7	1 : 7	1 : 4	1 : 2	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1
2 Stück zeigen keine Präzi- pitinbildung				1 Stück bildet noch kein Präzipitin.		1 Stück zeigt Präzipitinreakt. nicht mehr Stück stirbt.			3 Stück zeigen Präzipitin- reaktion nicht mehr.	2 Stück zeigen schon keine Präzipitinreaktion.		Keines zeigt Präzipitin- reaktion.

physiologischer Kochsalzlösung ebenfalls injiziert. Somit bekamen die Tiere im ganzen 0.001 cc Pferdeserum und 0.9 cc physiologischer Kochsalzlösung durch Injektion. Die Präzipitinreaktion wurde, wöchentlich einmal, 5 Wochen lang, geprüft. Nur eins der Tiere zeigte eine deutliche Präzipitinbildung: d.h. nach *Uhlenhuths* Methode

1:1,000, nach Ogatascher Methode B.z. 1:250, V.t. 1:5. Bei den anderen Tieren wurde jedoch keine Präzipitinbildung bemerkt.

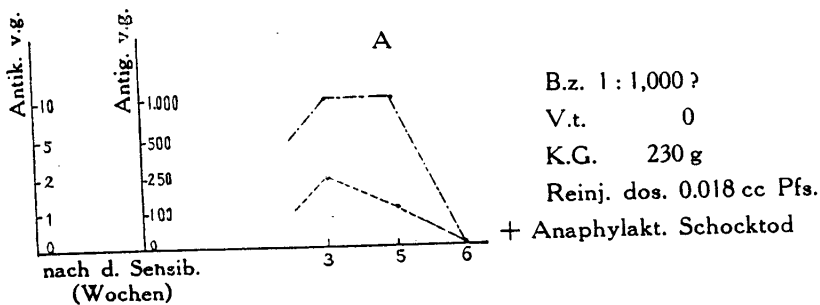
Zeitlicher Verlauf des anaphylaktischen Zustandes bei wiederholter Sensibilisierung mit kleinster Antigendosis.

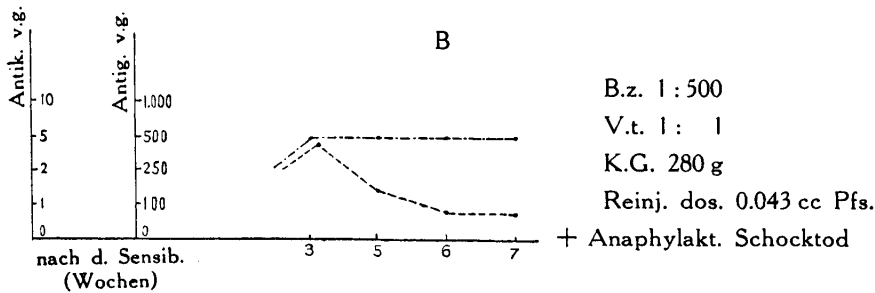
Zwanzig Meerschweinchen von 200–310 g Körpergewicht wurden mit der Einzeldosis von 0.00005 cc Pferdeserum pro die je 3 mal, an jedem 3. Tage 4 mal wiederholt sensibilisiert. Nach verschiedenen Intervallen wurde die Präzipitinreaktion geprüft, und bei je zwei Tieren, die dabei den schwachsten Präzipitintiter zeigten, wurde der Anaphylaxieversuch untersucht.

Tabelle 26.

Intervall (Wochen)		5	6	7	8	9	10	11
Abteilung								
Körpergew. (g)		250 230	280 230	280 250	320 280	230 260	260 280	310 300
nach Ogata- Methode	B.z.	1: 500 1: 500	1: 500 1: 1,000?	1: 500 1: 1,000	1: 500? 1: 500	1: 500 1: 2,500	1: 500? 1: 1,000?	1: 500? 1: 1,000?
	V.t.	1: 1 1: 1	1: 1 0	1: 1 1: 1(±)	0 1: 1	1: 1(±) 1: 1(±)	0 0	0 0
Reinjekt.- menge (cc)		0.038 0.036	0.043 0.018	0.043 0.019	0.049 0.045	0.036 0.008	0.04 0.022	0.048 0.023
Symptom u. Ausgang		III tot in 5'	II erholt sich n. 8'	III B tot in 5'	II erholt sich n. 6'	+	—	—
		III tot in 3'	III A tot in 5'	+	+	+	—	—

1. ? zeigt die Bindungszone des vorigen Males.
2. Die Reinjektionsmenge war eine der Bindungszone entsprechende Menge.





Nach dem Resultate dieses Versuchs stimmt die Dauer des anaphylaktischen Zustandes meistens mit der Präzipitindauer überein; daher läuft dieser Zustand in kurzer Zeit ab; ich konnte nämlich den typischen anaphylaktischen Schocktod bis zur 7. Woche und die schwach anaphylaktischen Symptome bis zur 9. Woche sicher konstatieren, danach aber konnte bei den anderen Meerschweinchen weder Präzipitin noch Anaphylaxie nachgewiesen werden.

Schlußwort.

Da die Anaphylaxie nichts anderes ist als eine Immunreaktion, so ist es an sich nichts besonderes, daß man bei der aktiven Sensibilisierung von Meerschweinchen verschiedene anaphylaktische Zustände bekommt, je nach der Sensibilisierungsweise und besonders je nach der Individualität des Versuchstiers. Beim Anaphylaxieversuch ist es daher nötig, daß man zuerst den anaphylaktischen Zustand des einzelnen Tiers gemäß seiner Stärke bemißt, um die geeignete tödliche Reinjektionsantigenmenge für das einzelne Tier zu bestimmen. Dörr & Russ⁴⁹⁾ sagten, daß der Grad der Überempfindlichkeit gegen artfremdes Serum bei Meerschweinchen durch die Menge des zur Auslösung der Symptome notwendigen, intravenös reinjizierten Serums gemessen werden kann. Leider hatte man dafür keine Methode, ja nicht einmal einen Anhalt, bis die Antikörperverdünnungsmethode bei der Präzipitinreaktion nach Ogata veröffentlicht wurde. Legt man diese Erkenntnis zu Grunde, so kann die Reinjektionsmenge, mit welcher man bei dem sensibilisierten Tiere den anaphylaktischen Schocktod stets sicher herbeiführen kann, leicht bestimmt werden.

Betreffs der Theorie von der Identität des anaphylaktischen Antikörpers mit dem Präzipitin habe ich bereits die in Frage kommende Literatur angegeben. Heute wird diese Theorie durch viele

sachliche Gründe gestützt. Besonders die *Ogatasche* Antikörperverdünnungsmethode bei der Präzipitinreaktion hat eine wichtige Grundlage für diese Lehre geliefert.

Einerseits ist schon bekannt, daß der anaphylaktische Zustand eines aktiv sensibilisierten Meerschweinchens außerordentlich lange erhalten bleibt (z.B. Fälle von *Rosenau & Anderson*); andererseits wurde in meinem Versuche festgestellt, daß das Präzipitin, das bei Meerschweinchen durch aktive einmalige Sensibilisierung mit einer mäßigen Menge von Pferdeserum gebildet wird, nicht selten sehr lange, ja über ein Jahr, nachweisbar ist. Vorausgesetzt, daß der anaphylaktische Antikörper mit dem Präzipitin identisch ist, so wird es selbstverständlich sein, daß diese beiden Antikörper miteinander so lange bei aktiv sensibilisierten Meerschweinchen erhalten bleiben.

Erfahrungsgemäß wird, je kleiner die Sensibilisierungsdosis des Antigens wird, desto kürzer der Präzipitinverlauf, desto schwächer der Verdünnungstiter, desto höher dagegen die Bindungszone. Daher muß man mit einer kleinen Menge (d.h. nicht mehr als 0.01 cc beim Pferdeserum) Antigen das Tier sensibilisieren, um eine hohe Bindungszone zu erzielen. Ferner ist von einigen Forschern angegeben worden, daß es für die Immunisierung viel erfolgreicher ist, eine gewisse Antigenmenge statt in einmaliger Injektion zu mehreren verschiedenen Malen zu injizieren; und ferner wird nach meinem Versuche der wiederholten Injektion einer winzigen Menge Antigen dabei ein Präzipitin mit hoher Bindungszone gebildet. Mit den obigen Grundkenntnissen gelang es mir öfters, das Meerschweinchen so hoch zu sensibilisieren, daß sein Serum eine Bindungszone von 1:2,500 zeigte. Dieser Wert der Bindungszone entspricht bei einem Meerschweinchen von 350 g Körpergewicht einer tödlichen Minimalreinjektionsmenge von 0.0114 cc, bei einem von 300 g einer solchen von 0.0092 cc, bei einem von 260 g einer solchen von 0.008 cc und bei einem von 200 g einer solchen von 0.0062 cc Serumantigen. Diese tödliche Minimalreinjektionsdosen übertreffen in ihrer Kleinheit weit die minimale Dosis von *Dörr & Seidenberg* (0.02 cc). Wenn man aber geduldig mit einer minimalen Antigendosis mehrere Male das Meerschweinchen wiederholt sensibilisiert, so mag es einem wohl gelingen, eine noch kleinere tödliche Reinjektionsantigendosis zu erzielen. Kurz gesagt, in meinem Versuch ist die Tatsache festgestellt worden, daß durch wiederholte Injektion einer kleinsten Antigenmenge ein spezifisches Präzipitin erzeugt werden kann, wobei die Bindungszone außerordentlich hoch ist, nämlich ein hochgradiger anaphylaktischer Zustand herbeigeführt wird.

Es ist als sicher bestätigt worden, daß nach einer bestimmten Inkubationszeit die Anwesenheit des Präzipitins im Blute ein unent-

behrlicher Faktor für die Anaphylaxie ist; aber weiter ist die Frage, in welcher Beziehung das freie Präzipitin im Blut zur Anaphylaxie steht, d.i. welche Beziehung die Menge des freien Präzipitins zu der Reinjektionsmenge des Antigens hat, ein interessantes Problem. Wie *Kraus & Novotny*, *Armit* sowie *Kuwana* angegeben haben, kann man bei aktiv sensibilisierten Meerschweinchen bisweilen eine starke Anaphylaxie beobachten, wobei im Blute des Tieres keine Spur von Präzipitin nachgewiesen wird. Das erinnert mich an die Ansicht von *Weil* und *Dörr*, daß es sich bei der Anaphylaxie nur um den den Körperzellen anhaftenden Antikörper handle, der zirkulierende Antikörper dagegen antianaphylaktisch wirke. Diese Frage will ich aber erst in dem folgenden Berichte „Anaphylaxie bei der perkutanen Sensibilisierung“ näher erörtern.

Zusammenfassung.

1. Um ein Präzipitin, das eine hohe Bindungszone zeigt, zu bekommen, ist es nötig, das Tier mit einer kleinen Menge Antigen zu sensibilisieren; bei einmaliger Sensibilisierung von Meerschweinchen beträgt diese 0.01 - 0.001 cc Pferdeserum.
2. Der Präzipitinverlauf beim Meerschweinchen wird durch die Sensibilisierungsmenge des Antigens beeinflußt; mit einer großen Menge Antigen wird ein langdauerndes, mit einer kleinen Menge dagegen ein kurzdauerndes Präzipitin erzielt. In meinem Versuch erhält es sich 20 - 30 - 67 Wochen in dem ersten Falle (0.5 - 2.0 cc), und 4 - 10 Wochen im letzten Falle (0.01 - 0.001 cc).
3. Wenn man ein Meerschweinchen mit einer großen Menge Antigen sensibilisiert, so entsteht ein Präzipitin, das einen starken Verdünnungstiter und eine niedrige Bindungszone zeigt; beim Präzipitin, das durch Immunisierung mit einer kleinen Antigenmenge gebildet wird, ist dieses Verhältnis umgekehrt.
4. Durch wiederholte Immunisierung mit einer äußerst kleinen Menge von Antigen kann man bei Meerschweinchen ein Präzipitin bekommen, das eine ungewöhnlich hohe Bindungszone und einen schwachen Verdünnungstiter zeigt, wobei das Tier auch in hochgradig anaphylaktischem Zustand steht.
5. Bei Meerschweinchen kann man durch wiederholte Sensibilisierung mit einer winzigen Menge von Antigen einen hochgradig anaphylaktischen Zustand erzielen; dabei sinkt die minimale tödliche Reinjektionsantigenmenge zum niedrigsten Grade herab.
6. Dieser hochgradig anaphylaktische Zustand dauert nicht lange an.

7. Auf Grund der Präzipitinreaktion beträgt die Inkubationsdauer für typischen anaphylaktischen Schock bei Meerschweinchen in meinem Versuche 7 (im minimum) bis 469 (im maximum) Tage.

8. Bei der obenerwähnten Anaphylaxie findet man auch die Gruppenreaktion.

9. Aus der obigen Tatsache kann man auf eine gewisse Beziehung zwischen der aktiven Anaphylaxie und dem freien Präzipitin des zirkulierenden Blutes schließen; doch scheint diese Beziehung ihren Einfluß auf die Anaphylaxie nicht so weit auszuüben, wenn man die Zellulartheorie der Anaphylaxie anerkennt.

Am Schluß dieser Abhandlung gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr. M. Ogata für mich seine freundliche und wohlwollende Anleitung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

- ¹ Dörr & Seidenberg, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 69, S. 169, 1930. — ² Friedberger, Ebenda Bd. 2, S. 208, 1909. — ³ Friedeman, Ebenda Bd. 2, S. 591, 1909. — ⁴ Scott, Journ. of Path. a. Bact. Vol. 14, 1909. — ⁵ Dörr & Russ, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 3, S. 181, 1909. — ⁶ Pfeifer & Mita, Ebenda Bd. 6, S. 18, 1910. — ⁷ Dörr & Moldovan, Ebenda Bd. 5, S. 125, 1910. — ⁸ Bessau, Preusse & Opitz, Centralb. f. Bact. Orig. Bd. 74, S. 310, 1914. — ⁹ Laqe, Osberne & Wells, Journ. of infect. Dis. Vol. 14, p. 364, 1914. — ¹⁰ Urabe, Nisshin-Igaku 17. Jahrg., N. 4, 1927. — ¹¹ Haku, Arbeiten aus d. Med. Univ. Okayama Bd. 1, H. 2, S. 246, 1929. — ¹² Sugimoto, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 42, Nr. 10, 1930. — ¹³ Kuwana, Arbeiten aus d. Med. Univ. Okayama Bd. 2, H. 3, S. 436, 1931. — ¹⁴ Hintze, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 6, S. 113, 1910. — ¹⁵ Kraus & Novotny, Ebenda Bd. 3, S. 683, 1909. — ¹⁶ Armit, Ebenda Bd. 6, S. 703, 1910. — ¹⁷ Sugita, Saikingaku-Zasshi Nr. 336 - 337, S. 721, 1924. — ¹⁸ Sakamoto, Jika-Zasshi, Nr. 325, S. 56, 1927. — ¹⁹ Ogata, Kongressberichte der hyg., mikrobiol. u. parasitol. Generalversammlung 1927. — ²⁰ Ogata, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 41, Nr. 3, S. 694, 1929. — ²¹ Kageyama, Ebenda Jg. 41, Nr. 2, 1929. — ²² Sugimoto, Ebenda Jg. 41, Nr. 11, 1929. — ²³ Itoh, Arbeiten aus d. Med. Univ. Okayama Bd. 3, H. 1, 1932. — ²⁴ Ohki, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 44, Nr. 2, 1932. — ²⁵ Ascher, Centralb. f. Bakteriologie Bd. 24, S. 125, 1901. — ²⁶ Friedberger, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 49, 1906. — ²⁷ Cole, zitr. nach Endo. Okayama-I.-Z., Jg. 43, Nr. 1, 1931. — ²⁸ Asai, Hifuka-Kiyo Bd. 10, Nr. 2. — ²⁹ Rosenau & Anderson, Hyg. Labor. Washington Bull., No. 29, 1906. — ³⁰ Besredka & Steinhardt, zitr. nach Dörr. Kolle-Wassermann's Hdb. d. path. Mikroorg. Bd. 1, 2, S. 759, 1927. — ³¹ Dörr & Russ, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 2, 1909. — ³² H. Pfeiffer, zitr. nach Dörr. Kolle-Wassermann's Hdb. Bd. 1, 2, S. 759, 1929. — ³³ Pfeiffer & Mita, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 6, S. 735, 1910. — ³⁴ Hasegawa, Nihon-Ganka-Gakkai-Zasshi Bd. 36, Nr. 6, S. 1, 1928. — ³⁵ Fuji, Shikai-Igaku-Zasshi Nr. 526, 1930. — ³⁶ Endo, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 43, Nr. 1, 1931. — ³⁷ Friedberger, zitr. nach Dörr. Kolle-Wassermann's Hdb. Bd. 1, 2, S. 759, 1929. — ³⁸ Moro, Experimentelle u. klinische

Überempfindlichkeit (Anaphylaxie), Wiesbaden, 1910. zitr. nach Sugimoto. —
39 Pfeiffer, Abderhalden's Hdb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. XIII, Methode d. Immunitätsforsch. T. 2, H. 1, S. 1, 1921. — 40 Thomson, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 26, S. 213, 1917. — 41 Dörr & Russ, zitr. n. Dörr. Kolle-Wassermann's Hdb. Bd. 1, 2, S. 759, 1929. — 42 Besredka u. Bronfonbrunner, zitr. n. Dörr. — 43 Sachs, zitr. n. Dörr. —
44 Rosenau & Anderson, Hyg. Labor. Washington Bull. Nr. 36, 1907, Nr. 45, 1908. —
45 Tiegerstedt, Physiologie des Kreislaufes Bd. IV, 1923. — 46 Sunouchi, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 41, Nr. 1, 1929. — 47 Makino, Ebenda Jg. 42, Nr. 7, 1930. — 48 Ohki, Ebenda Jg. 43, Nr. 4, 1931. — 49 Dörr & Russ, Zeits. f. Immunitätsf. Orig. Bd. 2, S. 109, 1909.
